TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Maurice WOLF

1933

A Monsieur le Professeur
R. Debré
avec l'expression de ma
sympathie profondément respec-
tueuse et reconnaissante

Maurice Woef
le 6/V/1933.

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Maurice WOLF





TITRES

Examen d'Etat (équivalence avec le Doctorat en Médecine Français) (1918).

Assistant de Clinique Gynécologique a la Faculté de Médecine de Strasbourg (1918).

Assistant a l'Institut d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg (1918).

Chef des Travaux Pratiques d'Anatomie Pathologique a la Faculté de Médecine de Strasbourg (1919).

Chef de Clinique Médicale Adjoint a la Clinique Méd. de St-Antoine a la Fac. de Méd. de Paris (1921).

Doctorat en Médecine Français (1923)

Licence ès Sciences (Sorbonne Paris 1923)

Chef de Laboratoire de Clinique Méd. (Préparateur aux Travaux Prat. de Pathol. Méd.) a la Fac. de Méd. de Strasbourg (1924).

Médecin-Chef de Policlinique a la Fac. de Méd. de Strasbourg (1929).

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Alvarenga di Piauhy) (1926).

Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences, Prix Barbier, en collabor. avec le Prof. Pr. Merklen) (1927).

SERVICES ET FONCTIONS D'ENSEIGNEMENT

Cours de Vénéréologie et Cystoscopie à la Fac. de Méd. de Strasbourg (1918).

Conférences et cours pratiqués d'Anatomie Pathol. pour les étudiants en Médecine non démobilisés 1918/1919.

Cours des Travaux Pratiques d'Anatomie Pathologique à la Fac. de Méd. de Strasbourg (1919/1920 ; 1920/21 ; 1921/22).

Conférences de perfectionnement et cours de répétition d'Anatomie Pathol. pour les candidats à l'examen d'Etat à la Fac. de Méd. de Strasbourg (1919/1921).

Conférences de séméiologie à la Clinique Médicale de St-Antoine, Fac. de Méd. de Paris (1921/1922 ; 1922/1923 ; 1923/24).

Cours complémentaires et de perfectionnement pour les médecins étrangers à la Clinique Méd. de St-Antoine, Fac. de Méd. de Paris (1922 *et* 1923).

Cours de Propédeutique à la Fac. de Méd. de Strasbourg (1924 à 1933).

Cours de technique de laboratoire à la Fac. de Méd. de Strasbourg (1924 *à* 1929).

Démonstrations de Policlinique Médicale pour les étudiants avancés, à la Fac. de Méd. de Strasbourg (1929 *à* 1933).

Participation aux différents Cours de Perfectionnement de la Fac. de Méd. de Strasbourg (Conférences sur l'hématologie et les maladies du sang) (1924 *à* 1933).

AVANT-PROPOS

Formé aux disciplines scientifiques rigoureuses dont nous devons les bases physiologiques à nos maîtres Lapique, Molliard, G. Bertrand, Fr. Hofmeister et W. M. Bayliss et les éléments anatomopathologiques à nos maîtres G. Roussy, P. Masson, Mönkeberg et Chiari, nous avons appris à aborder les choses de la médecine avec la tendance constante de remonter autant que possible aux lésions élémentaires qui sont à la base des maladies et de rechercher dans les syndromes morbides la viciation fonctionnelle qui en avait déterminé l'inflexion pathologique.

La collaboration avec nos maîtres A. Chauffard, N. Fiessinger, R. Debré et Pr. Merklen, nous a permis d'appliquer aux problèmes quotidiens de l'observation clinique l'orientation physiopathologique acquise dans les laboratoires de physiologie et d'histopathologie. C'est eux qui nous ont appris à trouver dans la corrélation des faits cliniques et anatomopathologiques l'interprétation des phénomènes morbides, à poursuivre dans les aspects du sang et l'analyse de ses éléments constitutifs l'enchaînement des images que nous offrent les maladies.

Dans cet esprit ont évolué les recherches que nous avons pu faire avec l'appui bienveillant de nos maîtres. On verra que nous n'avons guère cherché à glaner des faits isolés. Nous avons essayé de coordonner vers de nouvelles conceptions biologiques et vers de nouveaux résultats physiopathologiques nos études et nos travaux.

Ceux-ci se sont développés surtout dans le domaine des maladies du sang, du foie et des poumons, des infections et surtout du cancer et de la physiopathologie si complexe des tissus connectifs qui soutiennent et nourrissent les parenchymes et déterminent bien souvent en dernière instance le sort des maladies et leur guérison.

PREMIÈRE PARTIE

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE DES INFECTIONS

Etude des épendymites ventriculaires méningococciques in « Méningites méningococciques à forme ventriculaire » par P. Woringer. (Archives de Médecine des Enfants 1920.)

Deux cas de croup d'emblée chez l'adulte. (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., mars 1922). (En collaboration avec I. Troisier et R. Marquézy.)

Ectodermose érosive pluriorificielle (Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 16 mars 1923). (En collaboration avec MM. Noël Fiessinger et A. Thévenard.)

Méningite cérébrospinale à Méningocoques B. chez un syphilitique ancien blessé du crâne. Echec de la sérothérapie. — Injections de lait. — Guérison. (Congrès Français de Médecine 1923, t. II). (En collaboration avec M. A. Thévenard.)

Stomatite et Vulvite aphteuses, suivies de troubles démentiels passagers. (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 8 juin 1923.) (En collaboration avec MM. A. Chauffard et P. Brodin.)

Méningite cérébrospinale à forme pseudopalustre, guérie par choc sérique. (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 13 juillet 1923.) (En collaboration avec MM. P. Brodin et R. Marquézy.)

Septicémie pneumococcique avec endocardite aiguë à type de R. M. greffée sur une endocardite cicatrisée et silencieuse. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 16 mai 1924, p. 78). (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Le choc en thérapeutique : chocs protéïques et anaphylactiques, chocs locaux. (La Médecine, décembre 1924.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Septicémie méningococcique : réaction méningée aseptique d'ordre thérapeutique. (Soc. de Médecine du Bas-Rhin, 27 juin 1925 et Paris-Médical, 24 octobre 1925.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et Frœlich.)

Choc arsenobenzolique avec avortement consécutif. (Réunion Dermatologique de Strasbourg, mai 1925.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et Néel.)

Des poussées évolutives dans les maladies chroniques. (Thèse de R. Kauffmann, Strasbourg 1925.)

Etudes de Placentas de femmes tuberculeuses en « L'enfant issu de Parents tuberculeux ». (Thèse de Lelong, Paris 1925.)

Endométrite tuberculeuse. (Soc. Méd. du Bas-Rhin, janvier 1926.) (En collaboration avec M. A. Néel.)

Participation des endothéliites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. (XIXe Congrès Français de Médecine, Presse Méd. 1927, p. 1270.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Réflexions sur deux observations d'encéphalite à forme méningée. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 20 juillet 1928.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et A. Adnot.)

Deux cas d'encéphalite à forme méningée. (Thèse de Oscar Huss, Strasbourg 1928.)

L'artérite périphérique. (Etude clinique et histologique des nodules d'Osler dans l'endocardite maligne.) (Presse Médicale 1928.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Le nodule d'Osler et la notion des endothéliites dans l'endocardite maligne. (Soc. de Médecine du Bas-Rhin, 1928.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Infection hémorragipare ; purpura bullo-nécrotique ; guérison par de minimes transfusions de sang. (Presse Médicale 1929, p. 456 — Soc. de Médecine du Bas-Rhin, séance du 23 février 1929.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et J. Brusset.)

La Bactériothérapie. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

Le Charbon. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

Les Infections à coccobacilles de Pfeiffer. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

Les Infections à entérocoques. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

La Fièvre aphteuse. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

Les Infections à pneumobacilles. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

La Pneumococcie. (Pratique Médico-chirurgicale, 1931.)

Le Sodoku. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

La Staphylococcie. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

La Suette Miliaire. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

Les infections à Tétragènes. (Pratique Médico-chirurgicale 1931.)

Etude d'un cas de nodosités pararhumatismales voisin de l'érythème noueux ; résultats du traitement par le salicylate de soude. (Réunion Dermatologique de Strasbourg 1933.)

Le diagnostic différentiel des états typhiques et paratyphiques et des réactions appendiculaires atypiques. (Thèse de Kauffmann, Strasbourg 1933.)

I

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE DES INFECTIONS

I. ENDOCARDITES MALIGNES

a) SEPTICÉMIE PNEUMOCOCCIQUE AVEC ENDOCARDITE AIGUË A TYPE DE RÉTRÉCISSEMENT MITRAL GREFFÉE SUR UNE ENDOCARDITE CICATRISÉE ET SILENCIEUSE

Parmi les notions récentes sur la genèse et les conditions de développement des endocardites malignes celles du rôle préparatoire de lésions antérieures pour la fixation secondaire de nouveaux foyers inflammatoires est une des plus nettes et des plus universellement acceptées. L'observation suivante en est un exemple particulièrement démonstratif.

Le 24 *décembre* 1923 entre dans notre service une jeune femme de vingt-quatre ans, enceinte au neuvième mois, souffrant depuis quelques jours de violentes douleurs dans le côté et d'une dyspnée très marquée. A l'examen, on se trouve en présence d'une malade de bon aspect et de bonne constitution, dont les antécédents ne nous apprennent rien d'important, à part l'existence d'une rougeole et d'une grippe. Elle est dans un état de prostration marquée et présente une cyanose très prononcée de la face, une respiration superficielle et accélérée de 38 par minute. Le pouls est petit, fuyant, régulier, mais avec une légère diminution des battements au moment de l'inspiration. L'auscultation ne révèle rien de spécial au niveau du cœur. L'examen des poumons montre une infiltration broncho-pneumonique à la partie moyenne à gauche et une bronchite diffuse à droite. En outre, il existe une teinte subictérique ; urobiline et albumine dans les urines ; pas de cylindres ni d'éléments leucocytaires. Pouls, 110 ; température, 39°8 ; tension artérielle, 11/8 (Riva-Rocci).

Le lendemain de son entrée, la malade présente des douleurs utérines typiques ; on la transfère à la Clinique obstétricale, où elle accouche le même soir d'un enfant normal et tout à fait bien portant. L'accouchement se passe régulièrement et on ramène la patiente le lendemain dans le service.

A l'examen du 27 *décembre* 1923, on constate une extension de l'infiltration pulmonaire dans tout le poumon gauche, et à droite une condensation à la base. L'examen des autres viscères n'offre rien de particulier ; les bruits du cœur sont bien frappés et nets, l'ictère a disparu, les urines contiennent encore des traces d'albumine. Le pouls est à 120 ; température, 39°6, tension artérielle, 10,5/8

(Riva-Rocci) ; leucocytose de 22.000 avec polynucléose (92 p. 100). Les crachats abondants, de couleur jaune brunâtre, visqueux fourmillent de pneumocoques.

Le 30 *décembre* 1923, l'état de la malade est à peu près stationnaire. Les foyers pulmonaires n'ont pas pris d'extension. La température oscille entre 39°8 et 40°. La malade est toujours très fatiguée, mais nettement moins oppressée. Une hémoculture du 29 décembre en bouillon-sang permet de trouver du pneumocoque typique dans le sang.

Le 4 *janvier* 1924, la malade va beaucoup mieux, respire plus facilement ; ses crachats ont beaucoup diminué ; la température est tombée à la normale. Le foyer pulmonaire de droite a complètement disparu ; à gauche subsiste une zone de matité, avec souffle rude et augmentation des vibrations vocales dans les parties inférieures. A la radioscopie on note, à gauche, une infiltration grise, floue, diffuse, mal limitée vers le haut ; à la ponction pas de liquide ; le cœur est d'aspect normal. Urines contenant des traces d'albumine. Pouls à 88, un peu faible, mais régulier.

Le 8 *janvier* 1924, nouvelle poussée fébrile (39°8) ; la malade restera à partir de ce moment en pyrexie constante entre 38°2 et 40°1 jusqu'à sa mort. On constate une infiltration étendue à droite et à gauche, avec augmentation des vibrations et foyers de souffle tubaire entourés de râles crépitants et sous-crépitants. Dyspnéique et anhélante avec 46 respirations par minute, elle ne présente plus le même aspect qu'au début. Ses traits sont tirés et fatigués. Le teint est terreux, sans ictère net ; les pommettes légèrement cyanosées. Le foie est un peu augmenté de volume et douloureux. Les bruits du cœur sont sourds, mais nettement perceptibles. Les urines renferment des traces d'albumine ; pas d'éléments figurés.

Le 11 *janvier* 1924, on entend, pour la première fois, un souffle présystolique avec accentuation du premier bruit. Pas de souffle systolique. Les phénomènes pulmonaires demeurent à peu près identiques. Les foyers ont gagné à droite, diminué à gauche. L'examen des autres viscères n'offre rien de nouveau.

Le 14 *janvier* 1924, état pulmonaire stationnaire. La respiration est rapide et superficielle, à 60 par minute. La tension artérielle est de 10/8 (Riva-Rocci). Mais le rythme cardiaque s'est modifié. Il existe un ronflement diastolique intense, presque râpeux et par moments piaulant, qui se termine en souffle présystolique ; la systole est nette. Dédoublement du deuxième bruit. Rien aux autres organes.

Le 19 *janvier* 1924, mort dans la soirée. Les foyers pulmonaires se sont étendus de plus en plus à droite, tandis qu'à gauche ils régressaient plutôt un peu ; il n'y a jamais eu de lésions pleurales cliniquement décelables. L'auscultation cardiaque est restée jusqu'au bout telle qu'elle a été décrite. Le pouls, un peu irrégulier vers la fin, petit, fuyant, battait à 110-140 par minute ; la tension artérielle n'est guère descendue au-dessous de 10/8 (Riva-Rocci). La température s'est maintenue autour de 40° avec des rémissions matinales allant jusqu'à 38°2. Une nouvelle hémoculture, faite en milieu solide, d'après la technique de Boëz, a permis d'identifier le pneumocoque déjà trouvé dans la première hémoculture en milieu liquide ; la numération des germes a compté plus de 1.000 colonies dans 10 c. c. de sang ensemencé.

A l'autopsie, broncho-pneumonie diffuse, confluente dans les lobes moyen et inférieur droits et dans le lobe inférieur gauche. A droite, foyers récents, turgescents, hyperémiques, avec une très légère décoloration jaunâtre ; à gauche, foyers un peu plus anciens, plus secs et plus jaunes, certains d'entre eux présentant des petits points centraux de ramollissement puriforme.

Au cœur, pas de modification du péricarde ou du myocarde. Au niveau de la valvule mitrale, l'endocarde présente une série de végétations jaune verdâtre, un peu molles et friables, couvertes en partie par des petits thrombus rouges et rouge jaunâtre. Ces végétations s'alignent tout le long des deux valves, y adhérant par places très solidement. Le bord de la valvule est irrégulièrement frangé et dentelé ; vers le centre, ulcération irrégulièrement arrondie qui a perforé la paroi de part en part. Outre ces lésions bordantes et ulcéro-végétantes de la valvule, il en existe d'autres beaucoup plus atténuées et discrètes, mais dont l'intérêt n'apparaît pas moins grand. La valvule est en effet indurée et sclérosée sur presque toute son étendue ; sur ce fond blanc nacré on voit nette-

ment à la loupe, et même déjà à l'œil nu, de fines ramifications capillaires qui, venant du bord adhérent de la valvule, s'arborisent en s'amincissant vers son bord libre. Ce réseau capillaire organisé est indépendant des végétations thrombosiques récentes et ne les touche qu'accidentellement. Le reste de l'endocarde, notamment les surfaces valvulaires aortiques, tricuspides et pulmonaires, comme l'endocarde pariétal, est parfaitement libre et affecte un aspect normal. Le foie présente une dégénérescence graisseuse diffuse, peu intense, ainsi que des signes de stase. Les reins ne montrent pas de particularités intéressantes.

En résumé, broncho-pneumonie bilatérale, diffuse et confluente, plus ancienne à gauche qu'à droite. Endocardite ulcéro-végétante aiguë de la valvule mitrale, greffée sur une ancienne valvulite mitrale cicatrisée et offrant les séquelles typiques d'une atteinte antérieure.

Aux autres organes, signes de dégénérescence toxi-infectieuse qui n'ont rien que de banal.

Cliniquement, il s'agit, dans un premier temps, d'une broncho-pneumonie double avec septicémie pneumococcique. Rien n'autorise à parler de lésion valvulaire. Dans un second temps, se perçoit un rythme de rétrécissement mitral caractérisé par un roulement diastolique avec souffle présystolique et un dédoublement du second bruit, ce qui conduit à porter le diagnostic d'endocardite aiguë pneumococcique à type de sténose mitrale. Mort par infection progressive.

Anatomiquement, l'autopsie montre les lésions broncho-pulmonaires et les altérations d'endocardite aiguë notées pendant la vie. Mais, de plus, elle révèle la présence d'une endocardite chronique antérieure. D'où la nécessité de conclure à une endocardite aiguë pneumococcique greffée sur une valvulite mitrale ancienne.

Nous rapportons cette observation pour deux raisons. La première a trait à la forme sténosante prise par l'endocardite aiguë. Les livres classiques, en détaillant l'examen du cœur de l'endocardite aiguë, envisagent souvent la valvule auriculo-ventriculaire gauche presque exclusivement frappée d'insuffisance. Or, chez notre malade, nous n'avons jamais perçu de souffle systolique. Par contre, nous avons assisté à la naissance d'un rétrécissement mitral aigu.

Second point. Bien que nous n'ayons pas décelé pendant la vie de signe de valvulite chronique ancienne, la valvule mitrale n'en montrait pas moins à l'autopsie des lésions évidentes. Aussi est-il incontestable que l'endocardite pneumococcique aiguë de notre observation s'est greffée sur une lésion antérieure, comme il arrive pour les endocardites infectieuses streptococciques.

Ajoutons que notre malade avait été parfaitement bien portante jusqu'à l'apparition de sa broncho-pneumonie, qu'elle ne signalait absolument rien d'anormal dans les semaines qui ont précédé sa maladie, qu'elle a accouché d'un enfant à terme et bien constitué, alors même qu'elle commençait l'affection à laquelle elle allait succomber. Ceci dit pour écarter toute idée d'infection subaiguë traînante ou latente qui aurait évolué à bas bruit. Quant à l'enfant, il a aujourd'hui quatre mois et est en bon état. Le pneumocoque de sa mère ne l'a pas touché.

M. Boëz, sous-directeur de l'Institut de Bactériologie, a bien voulu étudier ce pneumocoque. Il s'agissait d'un diplocoque lysé par la bile et tué par un chauffage de deux secondes à 60°. On était donc bien en face d'un pneumocoque, et non pas en face d'un entérocoque. Les épreuves d'agglutination ont montré que l'on avait affaire à une pneumocoque du type II. Attirons aussi l'attention sur l'intérêt de la numération des pneumocoques dans le sang de notre malade ; nous l'y avons trouvé très abondant.

b) PARTICIPATION DES ENDOTHÉLIITES ARTÉRIO-CAPILLAIRES AU SYNDROME DE L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE

C'est après avoir beaucoup réfléchi que nous nous sommes décidés à exposer nos vues sur les embolies au cours des endocardites infectieuses à marche lente type Jaccoud-Osler.

Personne n'ignore le rôle important couramment reconnu aux embolies dans l'évolution de la maladie. Valvules et auricules sont parsemées de végétations de consistance variée, dont certaines se détacheraient de leurs points d'insertion et, transportées sous forme d'embolies à travers l'arbre artério-capillaire, iraient essaimer dans les organes. Elles s'arrêteraient dans les artères où elle provoqueraient de l'artérite embolique ou ectasiante, réaliseraient des infarctus viscéraux latents ou cliniquement appréciables, tueraient par ramollissement encéphalique, seraient à l'origine des nodules d'Osler, etc. Elles constitueraient en définitive une des notes dominantes du syndrome.

Nous ne croyons pas que cette conception soit en tous points exacte. Non que nous voulions nier la possibilité d'embolies, mais nous les considérons comme relativement rares et n'acceptons pas qu'elles régissent de façon habituelle la marche de la maladie.

Pour avancer que l'endocardite infectieuse n'est pas l'affection essentiellement embolisante que l'on décrit partout, nous nous appuyons sur les arguments suivants.

Aux autopsies, il est fréquent qu'on ne voie pas d'embolus et surtout qu'on ne trouve pas à l'origine des infarctus les embolies attendues. Devant l'échec de tentatives plus ou moins répétées, on a coutume d'abandonner la partie. Mais pourquoi reste-t-on convaincu que l'embolie est inaccessible et pourquoi n'envisage-t-on pas qu'elle pourrait bien ne pas exister? Il y a cependant là un argument de fait contre lequel ne saurait prévaloir la notion souvent invoquée que l'embolie présumée est trop petite pour être décelable. Ou alors le plus grand nombre des embolies seraient invisibles, même au microscope, puisque d'ordinaire les histologistes ne les signalent pas.

Certaines observations, moins nombreuses d'ailleurs qu'on ne le penserait, mentionnent bien l'existence de caillots, voulant de toute

évidence désigner par là des embolies. Elles semblent trop facilement oublier que les caillots artériels peuvent représenter aussi bien des thromboses que des embolies. A la vérité, le diagnostic macroscopique entre thrombose et embolie est souvent impossible. Il ne se fait guère qu'en cas d'embolus récent et volumineux.

Le microscope montre, dans l'embolie récente, le manque de réaction de la paroi vasculaire. Dans l'embolie en voie d'organisation, le remaniement endothélial et la canalisation du caillot rapprochent, il est vrai, quelque peu l'aspect objectif de celui du thrombus.

Les classiques sont muets sur le sort des embolies dans l'endocardite maligne. Ils ne disent pas ce qu'elles deviennent une fois l'infarctus produit. On ne lit jamais qu'aucune d'elles s'organise et subisse une transformation scléreuse.

Cliniquement le propre de l'embolie artérielle est de provoquer en aval des troubles sensitifs, nécrobiotiques, etc., qui durent autant que dure l'arrêt de l'apport sanguin. Par une singulière contradiction, l'affection embolisante que serait l'endocardite infectieuse ne se complique pas souvent de ces accidents emboliques fondamentaux. Si réduit qu'on suppose le caillot, force lui serait cependant de s'arrêter dans une ramification adéquate dont le territoire devrait être le siège des manifestations habituelles.

En synthétisant les accidents qui ont été attribués à l'embolie, on voit qu'ils peuvent se diviser en trois groupes :

Accidents cutanés ;

Infarctus viscéraux ;

Lésions des artères des membres.

ACCIDENTS CUTANÉS

Les plus caractéristiques de ces accidents au cours de l'endocardite infectieuse lente sont le purpura, les nodules d'Osler et les purpuras pétéchiaux.

Il fut une époque où le *purpura* était mis sous la dépendance de petites embolies des capillaires de la peau. Cette opinion est aujourd'hui assez controuvée pour que nous n'ayons pas à la discuter.

On incrimine quelquefois des altérations du sang. De fait, elles interviennent pour une certaine part. Les modifications de la composition physico-chimique du sang, en particulier de sa stabilité colloïdale, sont mises en évidence par le raccourcissement du temps de coagulation dans l'endocardite infectieuse : nous l'avons vu, par l'épreuve des tubes, réduit à une minute ou une minute 1/2, à trente secondes même. On sait toute l'importance de cet état du sang pour le développement des thrombus *in vivo*.

Les lésions de la paroi jouent à nos yeux un rôle bien plus considérable que celles du sang. Nous pouvons en fournir le témoignage par la constatation suivante : chez nos endocarditiques purpuriques,

nous avons réussi, par le lacet ou la ventouse, à provoquer artificiellement des semis de taches purpuriques ne se distinguant que par leurs dimensions plus petites du purpura spontané. Le temps de saignement ne nous a pas paru anormal.

Ce n'est d'ailleurs pas d'aujourd'hui qu'ont été observées les capillarites au cours du purpura ; la notion d'endothéliite a rénové cette donnée dans ces dernières années. Pour nous, le purpura représente une poussée d'endothéliite parcellaire (Nolf, Roskam). Semblable conception a été déjà soutenue par Astra Calugareanu.

On sait depuis Schilling que la monocytose sanguine est fréquente et parfois élevée au cours de l'endocardite lente ; Hess et Bittorf l'ont surtout constatée en prélevant du sang après friction du lobule de l'oreille. Elle est en rapport avec les lésions, de leur côté également bien démontrées, des zones endothéliales du tissu réticulo-endothélial. Elle représente le type de ce que nous avons appelé la monocytose endothéliale. Or ce sont précisément les altérations de l'endothélium capillaire qui entrent surtout en jeu dans la production du purpura.

Les monocytes du sang ont été retrouvés sur des frottis d'organes par Schilling, Hess, Netousek, tandis qu'existaient des foyers de prolifération histio-monocytaire dans la rate et le foie. Siegmund, Oller, etc., ont obtenu expérimentalement, par des infections prolongées, des aspects analogues, avec en outre une réaction hyperplasique endovasculaire. Mais c'est l'observation de Olle Ottander, relative à un cas d'endocardite lente, qui prouve au mieux la lésion des vaisseaux chez l'homme ; une endothéliite bouchait presque la lumière des capillaires de l'oreille, coexistant avec de la monocytose sanguine.

Nous avons relevé ces mêmes lésions au niveau des placards de purpura d'un de nos malades, comme d'ailleurs au niveau de certains organes. Les capillaires montraient une hyperplasie et une prolifération des cellules endothéliales ; leurs parois étaient tout entières épaissies par le processus inflammatoire. La lumière était réduite à un tout petit pertuis. Nulle trace d'embolus.

Il est possible que les faits rares de purpura gangréneux tiennent à une oblitération totale, à moins que des infections secondaires n'interviennent.

Les *nodules d'Osler* apparaissent comme un type incontesté de manifestations emboliques au cours de l'endocardite infectieuse. Cependant il n'en est rien.

La chose est déjà bien discutable cliniquement. Les nodules se montrent en général par quatre ou cinq à la fois, ce qui, en cas d'embolie, impliquerait l'idée invraisemblable d'émiettement en explosion d'un embolus amené aux dernières ramifications artérielles, et cela sans qu'aucun reliquat de cet embolus semble demeurer dans le territoire artériel. On comprend encore moins le processus lorsque les deux mains sont prises pour ainsi dire simultanément. Pareille objection, soit dit en passant, serait à adresser aux partisans du purpura embolique. En outre, ces nodules sont souvent précédés par une

sensation de chatouillement et de chaleur, ce qui va à l'encontre d'une irruption embolique. Leur durée éphémère, l'absence d'anésthésie et de séquelles ne s'accordent pas davantage avec l'évolution de l'embolie.

Nous sommes parvenus à pratiquer des coupes de nodules d'Osler. Nous nous sommes convaincus que tout embolus y faisait défaut. Nous avons vu par contre une inflammation pariétale. De l'endothélium partait un gros bourgeon qui s'étalait à l'intérieur du vaisseau et le comblait presque en totalité, formant une véritable endothéliite papillomateuse.

Nous n'avons trouvé aucune description histologique de ces nodules dans la bibliographie, et il semble bien qu'on les attribue à des embolus sans demander à l'anatomie pathologique la sanction nécessaire. En réalité, ils ont leur place marquée à côté du purpura ; ils en diffèrent cependant en ce que l'altération vasculaire porte sur les précapillaires au lieu des capillaires.

Nous classons dans le même groupe les *purpuras pétéchiaux*. La biopsie d'un placard pétéchial nous a permis de constater une forte prolifération endartéritique, avec lésions notables de l'adventice au niveau des précapillaires.

Jeune fille de vingt ans, soignée pour septicémie streptococcique qui évolue à bas bruit et tourne spontanément court en quelques semaines. Hémoculture deux fois positive. Puis santé se maintenant normale deux ans, durant lesquels on pratique plusieurs hémocultures négatives. Au bout de ce temps, la malade revient dans le service pour une poussée de gros placards d'érythèmes purpuriques pétéchiaux au niveau des deux jambes. Six hémocultures restent négatives. Régression en quelques semaines. Nous pratiquons la biopsie d'un placard de purpura et trouvons les lésions rapportées plus haut.

En définitive, que l'on envisage le purpura, les nodules d'Osler ou les érythèmes pétéchiaux purpuriques, la conclusion s'offre identique : lésions pariétales vasculaires, sans embolie ; obstruction au caurant sanguin, non par un caillot venu de l'endocarde, mais par une altération inflammatoire produite *in situ*.

INFARCTUS VISCÉRAUX

Les infarctus viscéraux donnent lieu à des symptômes variables avec les organes intéressés. En règle, l'autopsie les montre plus nombreux que ne l'avait laissé prévoir la clinique.

Il est classique de leur reconnaître une origine embolique. Cependant la recherche des embolies est presque toujours négative. Certaines observations prouvent que leurs auteurs ont apporté à les dépister les soins les plus avertis ; ils n'ont cependant pas abouti. L'histologie n'a pas été plus fructueuse.

A notre avis, les infarctus viscéraux relèvent, dans la grande grande majorité des cas, d'une artérite et non d'un embolus. L'artérite porte sur une ramification terminale, de telle sorte que l'épaississement de la paroi, la prolifération de l'endothélium, le caillot

thrombosique éventuel créent une oblitération à laquelle toute suppléance est impossible. Il faut bien savoir que cette artérite est capable de se manifester par des phénomènes cliniques à apparition soudaine, comme le ferait une embolie. Au niveau de nombreux viscères, du myocarde et du rein en particulier, nous avons observé des proliférations endothéliales papillomateuses, en véritables bouquets, d'endartérite oblitérante ; elles étaient développées à côté de petits foyers de tissus ischémiés et en nécrobiose. Aussi n'oserions-nous pas, en face d'une hématurie par exemple, diagnostiquer une embolie de l'artère rénale sans avoir vu l'embolus à l'autopsie ; l'idée d'artérite s'imposerait la première à nous. avec toutes chances de vérité. Il nous est arrivé de rechercher sur le cadavre l'embolie soi-disant cause du ramollissement cérébral terminal, sans la mettre en évidence ; la carence nous troublait, mais à ce moment nous n'avions pas encore l'attention attirée sur l'artérite et ne nous en préoccupions pas.

On a coutume d'affirmer l'embolie dès qu'il y a hémorragie. Sans doute n'est-il pas toujours aisé d'expliquer clairement comment la première provoque la seconde : les théories n'ont pas manqué. Quoi qu'il en soit, le fait est là ; les hémoptysies de l'infarctus pulmonaire prouvent la réalité de la filiation.

Mais on n'est pas autorisé à dire que toute hémorragie soit due à un infarctus. Nous avons des raisons de nous demander si certaines d'entre elle ne tiennent pas à la rupture d'artérioles dont des lésions inflammatoires ont diminué la résistance. La chose n'est pas perceptible à l'autopsie, parce que sont en cause de petites artères viscérales qui échappent à l'investigation macroscopique. Rist et Rolland ont publié trois cas d'endocardites malignes lentes du cœur gauche avec hémoptysies, sans participation du cœur droit ni de l'artère pulmonaire, sans infarctus ni reliquats d'infarctus pulmonaires (obs. II, III, IV de leur mémoire). Les auteurs s'étonnent avec justesse de voir saigner un poumon sans cause appréciable. Nous avons tendance à expliquer leurs observations, étudiées avec une minutie qui les rend précieuses entre toutes, par des lésions localisées d'artériolites pulmonaires avec rupture consécutive. Pour nous, en effet, les hémorragies de l'endorcadite infectieuse sont moins souvent fonction d'embolies que d'inflammations artériolaires autochtones et de perforation de la paroi.

LÉSIONS DES ARTÈRES DES MEMBRES

Elles réalisent le plus souvent une oblitération incomplète et transitoire, syndrome bien connu consistant en une sensation de pesanteur et de froid dans le membre, avec diminution des pulsations. Malheureusement les autopsies sont rares ; on n'a pas la faculté d'examiner nécropsiquement, autant qu'il serait nécessaire, les membres des cadavres ; d'où l'obligation de s'en rapporter d'ordinaire à la seule clinique.

L'asphyxie, la cyanose, l'anesthésie et à plus forte raison la gangrène des extrémités ne s'observent guère dans l'endocardite maligne. On ne retrouve pas aux membres l'analogue de l'infarctus viscéral parce que les collatérales suppléent l'artère défaillante, parce que la peau et le tissu conjonctif, moins différenciés que les parenchymes, sont plus résistants. Lorsque le pouls se perçoit, les oscillations peuvent être diminuées. Lorsqu'il est imperceptible, on ne saurait avancer qu'il fait défaut avant d'avoir mesuré les oscillations, ce qui enlève toute valeur aux observations anciennes relatant l'absence de pouls.

Ce processus représente une réaction inflammatoire locale ; il relève d'une artérite et non d'un embolus, comme on le dit trop souvent. Et cela, qu'il s'installe peu à peu ou apparaisse brusquement. Qu'on en juge par le fait suivant que nous avons observé.

Une jeune fille de vingt ans, atteinte de septicémie à streptocoques, eut, au cours de l'évolution de la maladie, son bras droit lourd et douloureux avec oscillations diminuées. Cette sensation apparut progressivement et nous pûmes assister aux phases de son développement. Durant qu'elle cédait, au bras gauche éclata une douleur brutale accompagnée d'un gonflement, d'une rougeur, d'une sensibilité à la pression si marqués que l'on se serait cru autorisé à penser à un abcès profond ; puis mêmes symptômes subjectifs que plus haut, qui se dissipèrent en quelques jours.

A droite, le début progressif plaide contre l'idée d'embolus : il faut de toute évidence accepter la thrombose. A gauche, malgré le caractère aigu, les phénomènes inflammatoires cadrent aussi peu que possible avec une embolie, tandis qu'ils se comprennent par l'extension autour de l'artère de la réaction inflammatoire vasculaire. L'apparition subite des signes cliniques de cette artérite humérale gauche extériorisa brusquement un processus jusque-là latent. Les oscillations avaient du reste diminué avant que ne se manifestât la douleur. De telles éventualités sont connues en pathologie artérielle.

Ajoutons qu'en semblables circonstances la pression de l'artère est parfois douloureuse, soit en un point limité, soit sur une zone plus ou moins étendue, symptôme encore bien plus artéritique qu'embolique.

Le rétrécissement artériel peut-il dépasser ces stades et devenir total, avec toutes ses conséquences d'arrêt circulatoire définitif et de nécrose? Certaines observations plaident dans ce sens. Qu'il y ait alors embolie, nous ne voulons pas l'infirmer. Remarquons toutefois qu'une artérite dont le thrombus est étendu à toute la lumière du canal et n'a pas tendance à se résorber est susceptible, à défaut de suppléances collatérales, des mêmes suites que l'embolie. L'interprétation est loin d'être toujours aisée. Ainsi la maladie de Burger a-t-elle été tout d'abord prise pour une embolie, alors qu'aujourd'hui on s'accorde à y voir une endartérite oblitérante progressive.

La description anatomique des *artérites emboliques* nous semble si peu claire qu'elle suffit déjà à rendre problématique l'existence du processus.

On connaît le thème : un embolus s'arrête au niveau d'une paroi artérielle ; le streptocoque amené par lui pénètre dans la paroi et y

crée des lésions soit prolifératives, soit destructrices. A cette dernière forme d'artérite embolique on réserve les noms d'« artérite ectasiante » ou d'« anévrisme embolique ».

Premier argument avancé en faveur de l'artérite embolique : l'embolie s'arrête de préférence aux points de bifurcation ou de coudure artériels. Comment oublie-t-on que ces zones sont précisément celles qui, dans toutes les artérites, sont le plus volontiers lésées? C'est une donnée de pathologie vasculaire si générale qu'on ne peut vraiment l'utiliser pour une maladie spéciale.

Mais le très gros argument admis en faveur de l'embolie est la présence du caillot dans l'artère. Nous avons dit, en débutant, combien il est difficile de distinguer, à l'œil nu, le caillot thrombosique du caillot embolique.

L'adhérence du caillot à la paroi retient à cet égard l'attention des partisans de l'embolus, qui l'interprètent, selon une constatation bien connue, comme un phénomène secondaire à l'arrivée du caillot. Nous y attachons le même prix, mais y voyons simplement une prolifération endartéritique au cours du développement du thrombus, donnée qui n'est pas moins classique que la précédente.

Nous estimons que, réserve faite pour les cas à embolie avérée, l'acte pariétal artériel est l'acte incipient et que la thrombose lui succède ; nous avons ainsi la satisfaction d'obéir aux règles de pathologie vasculaire dont la vérité s'est peu à peu précisée. En mettant le caillot au premier plan, on néglige les notions nouvelles acquises sur la physiologie pathologique des artères.

L'artère réagit à l'infection de ses parois selon les deux modes que l'on a coutume d'attribuer à l'embolie : prolifération surtout de l'endartère, destruction de ses tuniques musculaires et élastiques. Dans un cas se constitue l'artérite oblitérante, dans l'autre l'artérite ectasiante. Le thrombus peut s'élaborer au niveau de l'une ou l'autre de ces deux altérations. Sa présence, à l'autopsie, est à elle seule annonciatrice de l'inflammation artérielle sous-jacente.

En rattachant les artérites à une embolie, on a forcé l'interprétation des faits tout en les expliquant fort mal. Les termes d'artérite et d'anévrisme emboliques doivent disparaître comme consacrant une erreur ; celui d'artérite ectasiante mérite d'être conservé, mais à condition de ne prétendre à autre chose qu'à s'opposer à l'artérite oblitérante.

Les phlébites sont rares au cours de l'endocardite infectieuse, mais elles existent. Une preuve par analogie que le streptocoque de l'endocardite peut créer l'endartérite, sans intervention d'embolus, réside en ce qu'il est capable de créer la phlébite, où toute question de végétations venues de l'endocarde s'élimine d'elle-même. Ce streptocoque se développe toutefois plus facilement sur les artères que sur les veines ; et en considérant la lésion endothéliale, on peut opposer l'endartérite de l'endocardite maligne lente à la septicémie veineuse subaiguë de Vaquez et Leconte.

Les données que nous venons de détailler conduisent à envisager l'endocardite infectieuse sous un angle nouveau. Elles prouvent que la maladie n'est pas localisée à l'endocarde. Le streptocoque est capable de se fixer sur les parois artério-capillaires aussi bien que sur les valvules et la tunique interne du cœur. La maladie apparaît comme l'expression simultanée de l'atteinte de l'endocarde et de l'arbre artériel dans ses branches et ramifications de tout calibre.

Elle ne se réduit pas à un seul foyer d'où essaiment des embolies charriées au hasard de la circulation et arrêtées ici ou là au gré de leurs dimensions. Aussi ne convient-il pas d'évoquer l'idée d'un agent infectieux véhiculé par un caillot, mais bien de voir cet agent dans le sang qu'il envahit par décharges successives provenant de l'endocarde, de l'endartère, de la rate ou de régions encore mal précisées, au cours de ces décharges, il peut s'arrêter sur telles ou telles zones de l'endothélium artériel ou capillaire, y germer et y développer un nouveau foyer.

Ainsi se réalisent les poussées qui marquent l'évolution de l'endocardite lente. Les foyers infectieux se constituent les uns après les autres, extériosisés ou non par l'ascension de la température et du pouls, ou encore spécifiés par les symptômes que nous avons étudiés, purpura, nodules d'Osler, purpuras pétéchiaux au niveau des capillaires et pré-capillaires, infarctus viscéraux et artérites au niveau des artères. Ils sont en rapport dans leur production avec les phases d'allergie que traverse le malade au cours de sa lutte contre le streptocoque.

Sans doute serait-il souhaitable de pouvoir suivre ces poussées d'un bout à l'autre et de les isoler au milieu de l'ensemble morbide. Mais la plupart de leurs éléments nous font encore défaut. C'est cependant en arrivant à les prévoir qu'on pourra le mieux, semble-t-il, mettre en œuvre une thérapeutique efficace. Sans s'engager trop avant, il est dès maintenant possible d'apercevoir de quels côtés devrait porter l'effort ; au point de vue vasculaire, étude des oscillations et de la fragilité pariétale (signe du lacet, purpura provoqué)-indiquant une artérite qui s'installe ou évolue ; au point de vue hématologique, étude de la leucocytose et de la monocytose, des réactions défensives réticulo-endothéliales ; au point de vue biologique, étude de la stabilité colloïdale du sang, du temps de coagulation, de la richesse en fibrine, de la sédimentation globulaire ; au point de vue bactériologique, étude des hémocultures en série.

Quoi qu'il en soit, le médecin risque d'avoir de l'endocardite lente une conception erronée en la réduisant à un foyer endocardirique qui serait la source unique de l'infection ; il se rapproche de la vérité, nous semble-t-il, en l'interprétant comme une succession de foyers infectieux cardio-artério-capillaires, liés aux variations de virulence du germe et aux réactions allergiques du malade. Elle participe par là à l'évolution des états chroniques, et déjà sa durée lui a valu cliniquement une place à part parmi les infections aiguës. C'est sur cette notion que de plus en plus aura à s'appuyer la thérapeutique.

Notons qu'à la suite de nos travaux et publications des observations confirmatives ont été publiées en France (Lian et ses élèves), en Angleterre, en Allemagne et aux États-Unis.

II. LES MÉNINGOCOCCIES ET LEUR TRAITEMENT

Les observations suivantes nous paraissent surtout intéressantes par les particularités de l'évolution cinique et les modalités de leur réactions aux traitements institués.

1° MÉNINGITE CÉRÉBROSPINALE A FORME PSEUDO-PALUSTRE GUÉRIE PAR CHOC SÉRIQUE

Dans cette observation, deux faits nous paraissent mériter de retenir l'attention : l'évolution et le traitement institué. Après une première période très comparable à l'évoluton habituelle de la méningite cérébro-spinale classique, la malade a présenté des accidents à type palustre, analogues à ceux déjà signalés dans de nombreuses observations.

Il semble bien qu'il faille considérer ces accidents comme des décharges septicémiques dont le point de départ doit être une persistance de l'infection méningée, puisque chez cette malade vers la fin de l'évolution la ponction lombaire nous a encore permis d'obtenir une culture de méningocoque.

Quant à la guérison, elle nous paraît nettement en rapport avec le choc provoqué chez cette malade. Ce choc, apparu quarante cinq minutes après une injection intraveineuse de sérum antiméningococcique dilué dans du chlorure de sodium à 9 p. 1.000, c'est-à-dire après une longue période d'incubation, appartient au type des chocs sériques et peptoniques. Il semble pouvoir être utilement employé dans ce type d'infection prolongée.

2° MÉNINGITE CÉRÉBRALE A MÉNINGOCOQUES B. CHEZ UN SYPHILITIQUE, ANCIEN BLESSÉ DU CRANE. ÉCHEC DE LA SÉROTHÉRAPIE. INJECTIONS DE LAIT. GUÉRISON.

L'observation suivante semble indiquer que les injections de lait peuvent influencer favorablement l'évolution d'une méningococcie, même quand elle s'est déjà fixée sur le système épendymo-médullaire.

Il s'agit d'un malade d'une trentaine d'années entré dans le service le 29 mai 1923, pour un état méningé aigu ayant débuté une semaine auparavant.

Au mois d'août 1914, il reçoit une balle dans la tête avec orifice d'entrée dans la région pariétale : il tombe de cheval et fait une crise épileptiforme qui aurait été limitée au côté gauche. La balle n'est pas ressortie. On ne pratique

aucune intervention. Le malade, gardé en observation, ne présente presque aucun trouble pendant 1 an, sauf des céphalées.

Puis apparaît une phase méningée aiguë, accompagnée d'une cécité complète, débutant brusquement, durant 3 semaines et disparaissant subitement. Quelque temps après surviennent des crises jacksoniennes qui débutent par un chatouillement à la paupière inférieure et à la gencive supérieure gauches, se continuent par des secousses cloniques de tout le côté gauche et se terminent par une chute avec perte de connaissance et incontinence des urines.

La fréquence de ces crises est demeurée très inégale puisqu'elles sont tantôt subintrantes, tantôt séparées par un intervalle de plusieurs mois. Pour la première fois, en 1921, l'une de ces crises a été suivie de phénomènes paralytiques du côté gauche qui rétrocèdent lentement (3 mois environ). Le malade, il est vrai, n'a rien fait pour enrayer ses crises ; il est resté grand fumeur et grand buveur, surtout de vin.

En 1920 il contracte la syphilis avec deux chancres indurés du gland et une roséole, mais le traitement qu'il subit n'est que très insuffisant ; ayant vu disparaître ses lésions après 4 piqûres de 914, le malade ne revint plus chez le médecin et ne subit plus aucun traitement depuis.

Le 20 mai 1923 il se réveille avec une céphalée intense à prédominance occipitale et est amené à l'hôpital Broca. On y constate l'existence d'une hémiparésie gauche avec exagération des réflexes et extension de l'orteil. La température est normale. Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu, louche avec une très forte réaction cellulaire à polynucléaires et 1 gr. 30 d'albumine. Le B.-W. est négatif dans le liquide et le sang, pas de germes visibles à l'examen direct. Une piqûre intraveineuse de 0 gr. 15 de 914, n'ayant en rien influencé l'état général, la céphalée s'aggravant tandis que la température montait, le malade est transféré dans la clinique.

Le 30 mai 1923 (jour de l'entrée) on trouve un sujet plongé dans un demi-coma, dont il ne se réveille que pour se plaindre de la tête.

Autour des lèvres et des ailes du nez, il existe une éruption confluente de vésicules d'herpès, groupés en plusieurs bouquets.

La nuque est raide, les signes de Kernig et Brudzinsky sont positifs et, au pincement de Guillain, on constate le réflexe controlatéral. Les réflexes tendineux sont très vifs, surtout à gauche, l'extension de l'orteil est bilatérale. On ne constate pas de paralysies de la musculature extrinsèque de l'œil ; les pupilles sont toutes deux extrêmement dilatées et ne réagissent que faiblement à la lumière. Il y a de la photophobie, mais il ne semble pas qu'il y ait d'autres troubles visuels.

Les réactions vasomotrices sont intenses. Dans les urines, disque moyen d'albumine.

Température à 39°6 ; pouls aux environs de 100. Rien aux organes internes.

Ponction lombaire : Liquide trouble et fortement hypertendu, coulant en jet. Réaction cellulaire considérable (plus de 500 éléments par mmc. à la cellule de Nageotte ; 90 p. 100 de polynucléaires dont plusieurs contiennent des diplocoques gramnégatifs). Le sucre n'a pas disparu.

Injection de 40 cmc. de sérum polyvalent antiméningococcique : 20 cmc. intra-rachidien, 20 cmc. intra-musculaire.

Le 31 mai : Etat général non modifié ; liquide céphalo-rachidien sensiblement le même. Injection de 30 centimètres cubes intra-musculaire + 15 centimètres cubes intrarachidiens de sérum polyvalent.

Le 1er juin, même état.

La culture sur gélose ascite (procédé de Tribondeau) montre une culture pure de diplocoques gramnégatifs qui agglutinent avec le sérum antiméningocoque B.

Injection de sérum antiméningo-polyvalent 20 cmc. intra-musculaire ; anti-B, 20 cmc. intra-rachidien.

Le 2 juin : Détente passagère ; température 37°2 ; pouls 95. Pas d'amélioration des symptômes objectifs. Sérum anti-B 25 centimètres cubes intra-rachidien.

Le 3 juin : poussée thermique à $39^{o}5$; sérum anti-B 20 cc. intra-rachidien + 30 cc. intramusculaire.

Le 4 juin : Même état. Sérum anti-B 20 cc. intra-rachidien + 20 cc. intraveineux.

Le 5 juin : Même état. Sérum anti-B 20 cc. intra-rachidien + 20 cc. intra-musculaire + 30 cc. sous-cutané.

Malgré cette thérapeutique spécifique prolongée pendant 7 jours et ayant atteint en tout 140 cc. intra-rachidien + 170 cc. intra-musculaire ou suscutané, ou ne constate aucune amélioration.

La contracture est intense. La céphalée persiste et l'obnubilation est presque aussi marquée qu'au premier jour. La température est à 40°, le pouls aux environs de 110. La respiration présente quelques irrégularités. Le liquide céphalo-rachidien est sensiblement identique à celui de la première ponction avec la seule différence que les diplocoques y sont peut-être un peu plus nombreux, mais toujours intracellulaires. Pas de complication viscéro-cutanée. L'hémoculture est négative.

Le 6 juin, on pratique une injection intra-musculaire (dans la fesse) de 10 centimètres cubes de lait, après suspension de tout autre traitement. Le soir température $36^{o}8$, pouls 88.

Le 7 juin, deuxième injection de 10 cc. de lait ; température $38^{o}5$, pouls 80. Le malade est sensiblement plus présent, pour la première fois il se plaint moins de la tête. Troisième injection de lait dans les mêmes conditions. Le soir la température est à $37^{o}2$, le pouls à 80.

Les trois injections ont été parfaitement bien tolérées, sans aucun phénomène de choc cliniquement décelable, aucune réaction locale n'est apparue. La température est tombée en trois jours de 40° à 37°.

Le malade tout à fait présent souffre encore de la tête, le signe de Kernig est encore franchement positif, mais les réflexes tendineux se sont affaiblis. Enfin, une ponction lombaire pratiquée le 7 juin a donné un liquide légèrement trouble et coulant à gouttes pressées, contenant 35 éléments par millimètre cube (cellule de Nageotte) avec prédominance de mononucléaires (60 p. 100) et quelques diplocoques gramnégatifs. Albumine 0 gr. 70.

Le 10 juin, on constate que le malade ne voit pas ; cette cécité est apparue brusquement comme la première fois à l'époque de sa blessure.

A l'examen : Aucun trouble oculomoteur, mydriase bilatérale avec abolition de réflexes photomoteurs et sans aucune perception lumineuse. Fond d'œil à peu près normal, pas de stase pupillaire (Docteur Larat).

Trois jours après même constatation ophtalmologique par un deuxième spécialiste (Docteur Bollack). L'aspect un peu flou des contours de la papille lui fait porter le diagnostic probable de papillite. Pas d'albuminurie ; 0 gr. 25 d'urée dans le sang.

Le 18 juin, le malade ne présente plus ni raideur, ni céphalée. L'hémiparésie gauche antérieure à la méningite existe toujours. Pas d'hyperesthésie ni de troubles vasomoteurs. Pas de troubles intellectuels. Une nouvelle ponction lombaire montre : un liquide clair avec 40 mm. de tension au Claude en position assise et contenant 39,4 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte, exclusivement des lymphocytes. Pas de germe à l'examen direct. Albumine, 0 gr. 50 (Sicard), glucose, 0 gr. 90. L'ensemencement sur gélose ascite reste négatif. La réaction au benjoin (5 tubes), donne 02220.

Il persiste comme séquelle une cécité bilatérale qui ne paraît pas rétrocéder ; en effet, l'examen pratiqué le 16 juillet par le docteur Magitot, montre une inégalité pupillaire et mydriase ; réaction photomotrice faible à droite et supprimée à gauche ; mobilité oculaire en apparence normale, mais avec tendance à la divergence des axes des globes oculaires par suite de l'absence de vision.

Atrophie pupillaire bilatérale : Les contours des disques optiques sont flous ; perception lumineuse très faible à droite aux fortes intensités ; complètement abolie à gauche.

Nous ne ferons qu'enregistrer le fait de l'amélioration notable par la protéinothérapie non spécifique ; il est certain que les injections antérieures de sérum ne sont pas restées sans effet, mais nous ne croyons pas utile d'essayer d'établir notre constatation sur des bases théoriques forcément discutables.

3o MÉNINGOCOCCÉMIE : RÉACTIONS MÉNINGÉES ASEPTIQUES D'ORDRE THÉRAPEUTIQUE

Mme Cl..., vingt ans, fait le 15 mai 1924 une chute dans l'eau ; elle est obligée de garder quelques heures des vêtements mouillés ; elle rentre chez elle avec une forte sensation de froid et n'est pas étonnée d'être enrhumée le lendemain.

Deux jours plus tard, elle se sent assez mal à l'aise pour devoir se coucher. Elle passe une mauvaise nuit : frissons, vomissements ; elle ne sait si elle a eu de la fièvre. Après trois jours, amélioration et reprise des occupations, mais persistance de fatigue et parfois vomissements.

Le 7 juin, dans la soirée, les vomissements s'accompagnent de fièvre. Le 8, placards érythémateux aux membres inférieurs et aux bras. Le 10, douleurs rhumatoïdes aux articulations des coudes et des genoux. Le tout est entrecoupé de vomissements intermittents. Loin de céder, la fièvre apparaît chaque soir, dépassant 40° ; frissons, fortes céphalées. Au bout de dix jours, amélioration relative ; la malade se lève ; mais, de temps en temps, il y a le soir et la nuit de la fièvre, des frissons et des vomissements.

Au début de juillet, les accès se renouvellent presque chaque jour ; obligation d'un nouvel alitement. Depuis ce moment éclate quotidiennement un accès de fièvre à type paludéen : frisson violent avec nausées et vomissements, fièvre élevée, sueurs profuses. L'heure des accès est variable ; mais ils ont en général lieu dans l'après-midi. Dans l'intervalle, la malade n'est pas trop mal et vaque même aux travaux de son ménage.

Elle est frappée d'avoir une constipation opiniâtre ; l'exanthème des membres ne cesse de présenter des poussées successives à localisations variables. Les céphalées diminuent.

On traite la malade pour paludisme, en lui donnant de la quinine par la bouche et en injections. On essaie ensuite de l'arsenic, le tout sans résultats. Aussi l'envoie-t-on le 12 août à la Clinique médicale A de Strasbourg.

13 *août.* — Grande faiblesse ; anorexie complète ; sensation de courbature avec quelques douleurs articulaires, surtout aux genoux ; constipation difficile à vaincre ; vomissements, d'ailleurs presque journaliers, vers 3 heures. A la même heure la fièvre atteint son acmé, 40° ou davantage ; elle est moins haute aux autres périodes du nycthémère. A noter que depuis l'accident de mai les règles ont disparu.

Mauvais état général. Amaigrissement prononcé. Exanthème papuleux prédominant aux cuisses, à la paroi abdominale et au dos ; quelques éléments à la face. Pas de prurit. Pas de douleurs ni d'autres manifestations au niveau des articulations.

L'examen des divers viscères reste négatif. Signalons l'état saburral de la langue, l'absence de sucre et d'albumine dans l'urine ainsi que de diazo-réaction, les dimensions normales de la rate, une leucocytose de 12 500, la tension de 17/9 au Riva-Rocci.

Somme toute, c'est la fièvre qui domine la situation.

14 *août.* — Température du matin, 40°,5 ; du soir, 37°,8. Une hémoculture se montre stérile. Bordet-Wassermann du sang négatif. Quelques douleurs articulaires.

16 *août.* — Température du matin, 39°,6 ; du soir, 39°,8. La septicémie est évidente. Une nouvelle hémoculture donne du méningocoque B, identifié le 19 août. Jamais aucun signe méningé.

20 *août.* — Persistance de la fièvre. Injection souscutanée de 60 centimètres cubes de sérum antiméningococcique B, faite en deux fois.

21, 22 *et* 23 *août.* — La fièvre prend le type franchement intermittent : de 40° à 40°,8 le soir, environ de 37° le matin. Le pouls suit la fièvre. Entre 12 et 14 heures, sensation de froid, sans frisson véritable. Jamais de sueurs bien marquées. Vomissements ; douleurs musculaires et articulaires. L'état général ne se modifie pas. Même traitement.

24 *et* 25 *août.* — La situation ne varie pas, à part l'exanthème qui, pour la première fois, commence à pâlir. On augmente le sérum à 80 centimètres cubes ces deux jours-là.

26 *août.* — Température du matin, 36°,4 ; du soir, 40°,4. Nouvelle hémoculture avec méningocoque B. On arrête le sérum.

29 *août.* — L'exanthème a complètement disparu.

30 *août.* — Légère réaction sérique : démangeaisons, placards urticariens. La fièvre a toujours le même type. Etat général stationnaire.

1e *septembre.* — On recourt à l'injection sous-cutanée d'une ampoule d'auto-vaccin, qui est bien supportée : aucune espèce de réaction.

2 *septembre.* — Nouvelle ampoule d'auto-vaccin à 10 heures du matin, la température étant à cette heure-là de 37°,3. Vers 12 heures, très violente céphalée ; la malade crie de douleur ; obligation d'user de morphine. Vomissements. 40°,4 le soir.

3 *septembre.* — Très mauvais état général. La malade gît inerte et pâle. Céphalée et vomissements persistent. De plus légère raideur de la nuque, mais sans Kernig.

4 *septembre.* — Ponction lombaire : liquide nettement trouble, à faible pression : 20-25 au Claude, couché. On introduit sur-le-champ 10 centimètres cubes de sérum méningococcique polyvalent dans les méninges. L'injection est très douloureuse et augmente la céphalée.

L'examen du liquide montre de très nombreux polynucléaires bien conservés. Pas de germes visibles ; culture stérile. Culot de centrifugation abondant ; le liquide qui surnage devient tout à fait limpide après la centrifugation. Donc pas de méningite microbienne.

6 *septembre.* — Même état. Les maux de tête diminuent cependant quelque peu. Fièvre identique.

Nouvelle ponction lombaire : liquide beaucoup plus clair, s'écoulant fort lentement. On en retire 10 centimètres cubes, où l'on constate une considérable diminution des éléments cellulaires. Les jours suivants, la réaction méningée continue à s'apaiser, sans que change la température.

9 *à* 14 *septembre.* — Reprise de l'auto-vaccin, à raison d'une ampoule par jour. Toutes ces injections sont bien supportées ; il n'y a plus rien de la réaction précédente. Durant cette période, l'ensemble de la fièvre est moins élevé ; on ne note qu'une ascension de 39°,6 le soir du 12.

20 *septembre.* — La température continue à rester au-dessous de 39°. Cependant, par intervalles, vomissements ; de plus, douleurs articulaires transitoires, avec apparition de papules érythémateuses discrètes sur les membres.

On escompte que le moment est venu de hâter la guérison par un choc. Injection intramusculaire de 10 centimètres cubes de lait, dans la soirée, qui donne une forte réaction : céphalée, vomissements, frissons et fièvre de 39°.

21 *septembre.* — La température tombe à 37° et ne varie que de peu toute la journée.

22 *septembre.* — Le soir, nouvelle montée à 38°,3.

23 *septembre.* — Nouvelle injection de 10 centimètres cubes de lait dans les muscles. Réaction analogue à la précédente : 39°, etc.

24 *septembre.* — Baisse de la fièvre à 37°,8.

25 *et* 26 *septembre.* — Température aux environs de 36°,3 matin et soir.

27 *septembre*-1er *octobre*. — Les poussées fébriles reprennent. Entre temps toutefois la malade se sent un peu améliorée ; mais elle apparaît encore fortement infectée. L'accès du 1er octobre est violent : 39°,5, céphalée, vomissements.

3 *octobre*. — Devant l'inefficacité des chocs protéiques, on se décide au choc anaphylactique. A 10 heures, injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum antiméningococcique B dilués dans 200 centimètres cubes de sérum physiologique, additionné de 1 centimètre cube d'adrénaline à 1 p. 1000.

Au cours de l'injection, la malade ressent un violent malaise. Et aussitôt, forts maux de tête, vomissements, douleurs dans les membres et le dos. Le pouls est à 160 ; la tension tombe de 15-8 à 8-5 ; inversion de la formule leucocytaire.

A 17 heures, 36°,7. Disparition des vomissements et de l'état de malaise pénible. La malade est calme.

4 *octobre*. — Grand frisson dans la nuit. Céphalée atroce. Vomissements qui se montrent continus. 38°,7 le matin ; 39° le soir. Pas de Kernig ni de raideur de la nuque. Asthénie ; pâleur marquée de la face.

5 *octobre*. — Persistance de violents maux de tête. Intolérance gastrique. Température du matin, 36°,5 du soir, 38°,2.

6 *octobre*. — Devant l'état stationnaire on procède à une ponction lombaire. Liquide légèrement trouble, s'écoulant lentement. Pression au Claude, couché : 25 au début et 5 à la fin de la ponction. Albumine : 4 divisions du tube de Sicard, soit 0 gr. 76. Cytologie : très nombreux polynucléaires (80 p. 100) ; mononucléaires, 20 p. 100. Pas de méningocoques ; culture stérile.

La ponction semble soulager un peu la patiente, mais en tout cas dans une mesure assez discrète.

7 *octobre*. — Matinée calme. Dans la soirée, violents maux de tête et vomissements. A partir de ce jour, la température va osciller entre 38°,2 et 36°, avec tendance générale à la baisse, sauf un 38°,8 le 11 octobre.

8 *octobre*. — Pour la première fois, depuis le début de la maladie, apparition des règles.

A 16 heures, crise de céphalée qui ne cède qu'à la morphine.

9-12 *octobre*. — Les céphalées se montrent toujours par crises, mais avec atténuation manifeste. État général encore mauvais. Toutes les ingestions sont rejetées, au point que l'on pose l'hypothèse d'un élément nerveux surajouté.

13-18 *octobre*. — Même situation, un peu moins accusée toutefois. La malade garde quelques tasses de lait. Tous les soirs, céphalée et vomissements bilieux.

18 *octobre*. — Ponction lombaire : liquide clair et très légèrement ambré, s'écoulant en gouttes rapides. Tension : 20 à 24 au Claude, couché. Albumine : 4,5 divisions du Sicard, soit 0 gr. 80. Très nombreux éléments, avec 47 p. 100 de polynucléaires et 53 p. 100 de mononucléaires.

Examen du fond de l'œil : rien d'anormal.

19-21 *octobre*. — C'est à ces dates qu'on peut fixer le début de la guérison, qui s'installe assez subitement et va dès lors de développer sans traîner. L'état général se remonte vite, et l'alimentation devient rapidement abondante.

23 *octobre*. — Température normale matin et soir depuis trois jours. La malade se trouve fort bien et guérit définitivement sans séquelles.

Revue en août 1925, elle est en parfait état.

Somme toute, septicémie méningococcémique classique, *sans atteinte des méninges*, à longue évolution. Les premiers symptômes datent du 17 mai ; la guérison peut être fixée au 19 octobre, soit une durée de cinq mois. Il est dans les habitudes de la maladie de se prolonger assez longtemps.

Cliniquement, cette septicémie a revêtu un type aujourd'hui bien connu, qui permettait à lui seul de faire présumer le diagnostic :

le type pseudo-paludéen. Des poussées fébriles se succèdent, tout à fait analogues à celles du paludisme, avec leurs trois phases de frissons, fièvre et sueurs. Notre malade a présenté un nombre considérable de ces accès, tous les jours ou tous les deux jours selon les circonstances. D'autres septicémies que les méningococcémiques sont capables d'affecter cette allure. Mais ce sont là des exceptions, et en pratique une septicémie avec de tels accès pousse fort au diagnostic clinique de méningococcémie. L'hémoculture le confirme d'ordinaire ; ce fut le cas pour notre malade dont le sang contenait des méningocoques B à l'état de pureté.

Autre point : à la fièvre s'associaient des douleurs articulaires et des placards d'exanthème papuleux. Ici encore notre malade était dans la règle. On sait l'affinité du méningocoque pour les articulations. Quant à la tendance de cet agent à réaliser des réactions cutanées, érythémateuses et purpuriques, elle a fait l'objet de travaux multiples qui se sont confirmés les uns les autres.

Toutes ces données sont acquises actuellement. Plus insolite dans le cas de Mme Cl. est le début de la maladie deux jours après une chute dans l'eau, suivie naturellement de refroidissement. L'infection est-elle d'origine hydrique? L'accident ne fut-il qu'une cause occasionnelle? Il paraît conforme à nos connaissances de retenir l'état de rhume signalé par la malade après son immersion. Son rhume a vraisemblablement exalté la virulence de méningocoques dont, comme bien des gens sains, elle devait avoir été porteuse dans le rhino-pharynx ; la pathogénie de sa méningococcémie se rapprocherait ainsi de celle des méningites à méningocoques. De toutes façons, soulignons que l'incubation n'aurait pas dépassé quarante-huit heures.

Le véritable intérêt de cette observation est d'*ordre thérapeutique*. Nous avons eu recours à des moyens variés. Nous n'osons dire que la guérison soit directement due à l'un d'entre eux ; ils se sont cependant montrés les uns et les autres d'une inégale efficacité. Au surplus, la septicémie méningococcique est une de celles dont le pronostic est le moins défavorable.

Nous avon commencé par le *sérum antiméningococcique intramusculaire*, du 20 au 25 août. Il nous a peu donné. Aucune action sur la fièvre ni sur l'état général aucune action non plus sur les méningocoques du sang. Cependant, sous son influence, l'exanthème a pâli pour disparaître ensuite ; il devait se reproduire plus tard.

Nous avons continué par l'*auto-vaccin* les 1er et 2 septembre, puis du 9 au 14 du même mois. Durant ce laps de temps la fièvre a baissé dans son ensemble, sans toutefois céder. Était-ce coïncidence? C'est bien probable.

Nou avons provoqué un *choc protéique* avec des injections de lait les 20 et 23 septembre. Les réactions se sont produites selon la règle ; elles se sont même montrées très accusées. Après chacune d'elles, nous avons obtenu une apyrexie de quarante-huit heures

environ ; la fièvre a repris aussitôt. Par ailleurs, pas de résultats appréciables.

Devant l'échec du choc protéique, nous avons eu recours, le 3 octobre, au *choc anaphylactique* par injection intraveineuse de sérum antiméningococcique, poussée avec toutes les précautions d'usage. Ici le choc fut particulièrement violent, comme on pouvait le supposer. Le choc terminé, la malade a guéri à sa suite ; elle a même guéri d'une façon assez inopinée. Il est tentant de voir là la conséquence du choc, et il n'est pas impossible qu'il en ait été effectivement ainsi. Mais nous sommes loin d'avoir le droit de l'affirmer : la maladie était déjà moins aiguë au moment où le choc a été pratiqué. Peut-être celui-ci a-t-il hâté la guérison ; on ne peut mettre davantage à son actif.

Ces actes thérapeutiques ne se sont pas accomplis sans susciter des incidents intercurrents, et ceux-ci représentent ce qu'il y a de plus intéressant dans cette observation.

Premier incident. — Il a été consécutif à la deuxième injection sous-cutanée d'auto-vaccin. Deux heures après l'injection, forte réaction méningée, spécifiée par une très vive céphalée, des vomissements répétés et par une légère raideur de la nuque ; prostration marquée. En même temps, réaction biologique aseptique : liquide céphalo-rachidien trouble avec abondante polynucléose ; pas de microbes. L'ensemble de l'incident se prolonge pendant près d'une semaine.

A noter que la première injection d'auto-vaccin s'était passée sans incident ; il en fut de même des six injections ultérieures. On ne relève aucune condition clinique susceptible d'expliquer pourquoi seule fut nocive la deuxième injection.

Il est par contre légitime d'admettre que cette injection est intervenue à titre déchaînant après la première injection. Certes, le délai de vingt-quatre heures entre les deux est bien court ; mais la malade, infectée par le méningocoque, était déjà sensibilisée à son germe.

Après la crise, l'état d'anaphylaxie avait disparu, selon la règle, ce qui justifie que les six autres injections ne se montrèrent pas nocives.

Second incident. — Celui-là fut moins inattendu, car il succéda au choc anaphylactique. Bien distinct des accidents contemporains du choc, il éclata environ douze heures plus tard, alors que les accidents du choc avaient disparu et que le calme s'était rétabli.

Son intensité dépasse nos prévisions. Ce fut la même réaction méningée, clinique, biologique et toujours aseptique, que celle qui constitua le premier incident, mais plus violente et plus durable. Au début, il y eut à franchir une passe qui ne fut pas sans susciter quelque émoi ; pendant quinze jours se produisirent des crises de céphalée et de vomissements, et au bout de ce temps le liquide céphalo-rachidien était encore anormal ; l'état général fut fortement frappé.

Tels sont les faits ; ils apportent leur contribution à la pathologie du choc.

Le plus curieux nous paraît toutefois être le point suivant. Chez une femme méningococcémique, le choc a par deux fois réalisé un syndrome méningé aseptique, alors que les méningocoques n'avaient pas touché les méninges qui constituent leur habitat pathologique ordinaire. La substance provocatrice de la réaction (antigène) était la première fois le méningocoque lui-même, sous forme de vaccin, la seconde fois le sérum antiméningococcique intraveineux. Les chocs par le lait n'ont rien produit d'analogue, de même que le sérum antiméningococcique intramusculaire, trop peu actif.

Deux sortes de commentaires peuvent être évoquées devant une pareille constatation.

L'idée la plus simple est d'admettre que, malgré les apparences, les méninges recélaient, en un coin de leurs replis, des méningocoques dont un antigène aurait réveillé la vitalité.

On se trouverait dès lors en présence d'une de ces *réactions focales* dont la connaissance est aujourd'hui classique.

Cependant, à deux reprises et juste pendant les réactions méningées consécutives à l'injection sous-cutanée d'auto-vaccin et à l'injection intraveineuse de sérum antiméningococcique, le liquide céphalo-rachidien s'est montré stérile. On aurait quelque raison d'objecter que cette stérilité ne va pas à l'encontre de l'existence d'un nid méningococcique isolé ou cloisonné ; mais ce nid n'en reste pas moins à l'état d'hypothèse.

Dès lors a-t-on aussi bien le droit de supposer qu'à la faveur de la méningococcémie les méninges ont été mises dans un état de sensibilisation latente ; l'introduction dans l'organisme de l'antigène aurait eu pour effet de déclencher cette dernière et de l'extérioriser cliniquement.

Il y aurait là, au point de vue de la pathologie générale de l'infection, une donnée dont l'intérêt ne saurait échapper.

Elle tendrait à démontrer la possibilité, sous l'effet d'un état infectieux, d'une *sensibilisation locale* particulière de certains organes. Sans être toujours directement touchés par une infection qui a coutume de les marquer de ses coups, ces organes n'en présenteraient pas moins une vulnérabilité que l'intervention de facteurs seconds pourrait seule rendre manifeste.

4° ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE D'UNE MÉNINGITE MÉNINGOCOCCIQUE A FORME VENTRICULAIRE

Apparition d'un syndrome méningé typique chez une fillette de 8 mois. L'absence complète de germes dans le L. C. R. par ailleurs riche en globules rouges et blancs rendit impossible le diagnostic d'autant plus que l'enfant s'amaigrissait rapidement, sans montrer la moindre réaction thermique. (Dr P. Woringer.)

L'autopsie pratiquée par nous montra une forte congestion de tout le cerveau. Les méninges de la convexité étaient congestionnées, mais n'offraient pas d'autre altération ; elles étaient lisses et brillantes. L'examen histologique ne montra du reste aucune lésion, ni fraîche ni ancienne.

Par contre, à la base, tout autour du bulbe, on trouva une collection de pus sec, épais et verdâtre, nettement délimitée et cloisonnée. A l'ouverture du cerveau, on constata une dilatation considérable de tous les ventricules dont jaillissait un liquide abondant, trouble, contenant de nombreux flocons glaireux de pus verdâtre et épais. L'épendyme était fortement congestionné et épaissi, les vaisseaux dilatés et très sinueux.

L'examen bactériologique du pus révéla la présence de méningocoques.

Il s'agissait donc d'une épendymite et d'une méningite basilaire cloisonnée à méningocoques. Les méninges de la convexité et du rachis étaient intactes.

L'examen histologique montra sur des coupes du plancher du ventricule latéral gauche et du quatrième ventricule, tous les signes d'une épendymite purulente de date assez ancienne avec encéphalite subchronique consécutive.

A la coupe du plancher du ventricule latéral gauche, l'épithélium épendymaire a disparu sur une grande étendue ; il est remplacé par des amas de cellules inflammatoires qui pénètrent assez profondément dans la masse cérébrale. L'infiltration offre l'aspect d'une encéphalite diffuse avec foyers périvasculaires, aussi bien autour des artères qu'autour des veines qui sont considérablement dilatées et gorgées de sang. Cette infiltration se poursuit jusque dans les parties sous-corticales, où elle se perd peu à peu. On remarque que certains vaisseaux ne présentent pas seulement des lésions de périartérite aiguë, mais aussi de périartérite chronique avec prolifération surtout de la tunique moyenne et un commencement de prolifération de l'intima.

A la coupe du plancher du quatrième ventricule, on trouve l'endothélium épendymaire bien conservé, tandis que l'inflammation périvasculaire et les traînées tissulaires partant de là, sont très nettes et presque aussi prononcées que dans le ventricule latéral.

III. MALADIES A VIRUS INCONNUS

Il s'agit là d'observations rares ou même uniques, dont la description fournit un document d'attente en prévision de la constatation éventuelle de cas analogues à l'avenir.

1° ECTODERMOSE ÉROSIVE PLURI-ORIFICIELLE

Nous avons observé à la clinique du professeur Chauffard, avec MM. Noel Fiessinger et A. Thévenard, l'évolution d'un syndrome infectieux bénin à manifestations érosives sur les muqueuses buccale, conjonctivale et balanique qui se rapproche d'autres observations analogues. Nous en résumerons l'histoire avant en discuter la nature :

Un homme de trente-sept ans, camionneur, porteur depuis longtemps de lésions de syphilis héréditaire du nez avec perforation large de la cloison et ichthyose cutanée diffuse remontant à l'enfance, est pris brusquement, le 28 février, de fièvre avec frissons et courbature générale. Pendant deux jours cet état infectieux persiste, puis apparaît une salivation abondante. Le 2 mars, se produit un larmoiement avec sensation d'irritation conjonctivale ; en même temps le malade ne peut plus ouvrir la bouche qu'avec difficulté et se trouve gêné dans la parole et la mastication. Enfin se montre une inflammation du gland avec sensations de cuisson et de brûlures.

Il entre à la clinique le 5 mars. On observe alors une stomatie intense avec érosion diffuse de la face interne des joues, des lèvres et de la langue. L'ouverture de la bouche est rendue douloureuse et difficile par suite des érosions des commissures. Les gencives sont tuméfiées et rouges, la salive mêlée à du sang, sèche au rebord des lèvres formant ainsi un liséré de fuliginosités noirâtres.

Dans la bouche ces érosions se retrouvent sur le voile et partout elles apparaissent, très étendues, à bords découpés recouvertes ou non d'un exsudat blanchâtre qui se détache plus ou moins facilement.

Les amygdales sont volumineuses et sur la paroi postérieure du pharynx s'étalent des mucosités et des enduits jaunâtres.

Cet examen de la bouche a été complété, quelques jours plus tard, par un examen laryngoscopique.

L'épiglotte était tuméfiée et présentait à la face antérieure et à droite une érosion couverte de pus. On remarquait en outre une tuméfaction de la région inter-aryténoïdienne avec un exsudat blanchâtre, un œdème des bandes ventriculaires et des cordes vocales épaissies et dépolies.

Du côté des conjonctives existait en même temps une conjonctivite diffuse avec tuméfaction des paupières et dépôts purulents aux bords libres et aux angles. L'hyperémie était accentuée au niveau de la conjonctive tant bulbaire que palpébrale, plus marquée à droite où existait un léger chémosis. La cornée était normale, la photophobie modérée.

A l'examen du gland, la balanite aboutissait à une érosion presque complète du gland et du sillon balano-préputial ne laissant intact qu'un petit liséré de quelques millimètres en bordure de ce sillon. Cette balanite érosive était le siège d'une sécrétion purulente abondante, mais sans aucun signe d'urétrite.

Rien à l'examen de l'anus.

En même temps qu'évoluaient ces lésions érosives on était frappé du peu de réaction ganglionnaire. On retrouvait quelques petits ganglions durs mobiles dans le sillon préauriculaire, dans les régions sous-maxillaire et inguinale.

Rien de viscéral. Pas d'albumine. Mais on constatait l'existence à l'entrée d'une température entre 38° et 39°, qui descendit progressivement dans les jours qui suivirent.

L'évoluton de cette maladie fut des plus simples et, aussi bien à la bouche, aux paupières et au gland, on assista à la diminution progressive de l'inflammation et à l'extension rapide d'un revêtement muqueux : si bien que le 15 mars, la conjonctivite a presque entièrement disparu et il ne persiste que quelques érosions de la bouche et du gland en voie de disparition.

Ce malade a contracté son affection à Paris, ne buvait pas de lait et, par sa profession de camionneur, était plutôt porté à faire des excès d'alcool. Autour de lui on n'observe aucune maladie semblable.

L'affection présentée par ce malade n'est pas une stomatite aphteuse banale, car en aucun endroit on n'a trouvé au début les petites érosions caractéristiques de la stomatite aphteuse de l'homme.

Ce n'est pas non plus une stomatite banale ; on peut éliminer de même l'hypothèse d'une stomatite ulcéro-membraneuse et la coexistence des lésions aux muqueuses conjonctivale et balanique fait encore éliminer d'autres affections auxquelles une simple stomatite pourrait faire penser.

L'herpès pouvait avoir cette localisation, mais dans aucune région on n'a observé la vésicule herpétique et les érosions étaient beaucoup plus diffuses et plus généralisées.

On a pu dans des cas semblables penser à des plaques muqueuses syphilitiques particulièrement étendues ; chez le malade en cause un tel diagnostic était impossible, à cause des manifestations de syphilis

héréditaire incontestables d'une part et à cause de cette diffusion des érosions muqueuses qu'on ne rencontre guère dans la syphilis.

Cette affection rentre, par contre, dans le groupe de plusieurs faits, rapportés pendant et après la guerre, et qui peuvent comprendre deux types différents que relient tous les intermédiaires.

Le premier type clinique est représenté par un syndrome que le Prof. N. Fiessinger avait décrit avec Robert Rendu, en 1917. Il s'agissait d'une maladie infectieuse aiguë, débutant par une inflammation érosive des muqueuses conjonctivale, nasale, linguale, bucco-pharyngée, anale et balano-préputiale, accompagnée rapidement d'une éruption des quatre membres, prédominant à la région antibrachiale et consistant en éléments vésiculeux entourés d'une couronne congestive et purpurique. Ces éléments cutanés se recouvraient de croûtes qui tombaient sans laisser de cicatrices. Les lésions muqueuses évoluaient vers la guérison. L'évolution se faisait en une seule poussée et s'accompagnait, au début, d'une température irrégulière.

Dans le deuxième type, les éléments cutanés font défaut. Le Prof. N. Fiessinger en avait observé deux cas en 1918.

D'autres faits ont été réunis par Robert Rendu, par Grysez et Pierret, et se trouvent résumés dans la thèse de Pierre Berbo.

Trois observations de Berbo sont particulièrement nettes et se rapprochent du cas que nous avons rapporté par les caractères suivants :

Début par des accidents fébriles ; conjonctivite diffuse pouvant être exulcérée ; congestion de la muqeuse pituitaire ; stomatite érosive et hémorragique généralisée, avec, comme dans notre observation, possibilité d'érosion jusque sur l'épiglotte ; balanite érosive prédominant autour du méat ; le tout sans adénopathies et sans rechutes.

Cette affection curieuse dans son premier type pourrait être rapprochée d'un érythème polymorphe, de la dermatite de Dühring ou de l'hydroa de Bazin. Mais les caractères cliniques en sont entièrement distincts, et nous ne revenons pas sur les arguments que nous avons apportés pour accuser cette différence.

Dans les premières observations de Fiessinger, dans celle de Costa et Jean Troisier, dans celle de Grysez et Pierret, on a cherché à dépister l'élément pathogène de cette affection, mais sauf les fuso-spirilles, qui sont assez fréquents mais non constants au niveau de toutes les lésions, les renseignements bactériologiques n'ont permis de découvrir aucun élément spécial.

Dans notre observation actuelle, nous avons repris cette étude bactériologique :

Hémoculture, le 8 mars, négative.

Examen des frottis. — Conjonctive : Quelques cocci Gram positif, quelques bacilles courts du type pseudo-diphtérique. Vingt-quatre heures plus tard, quelques rares spirilles.

Muqueuse buccale : Nombreux cocci, diplocoques Gram positif, quelques chaînettes, quelques fusiformes et du leptothrix.

Balanite : diplocoques, Gram positif, sans spirilles.

Cultures. — Conjonctive : staphylocoque et cocci d'espèces diverses. De même dans la bouche. Pas de bacilles diphtériques sur sérum coagulé.

Inoculation. — Nous avons inoculé le produit de la conjonctive dans un cul-de-sac conjonctival du lapin et par scarification de la cornée du lapin. Ces inoculations sont restées sans résultat.

L'examen du sang n'a rien montré de spécial, sinon une mononucléose notable.
Globules rouges : 4.000.000 ; globules blancs : 74.000.

Pourcentage :	Polynucléaires neutrophiles	52
	Eosinophiles	2
	Grands mononucléaires	1
	Moyens mononucléaires	27
	Lymphocytes	18

Jusqu'à ce que l'on arrive à découvrir l'élément pathogène de cette affection encore mal classée, on doit donc se borner à la dénommer par ses caractères cliniques, et, avec le Prof. N. Fiessinger, nous avons proposé, à cause de ses analogies avec l'herpès et certaines affections cutanéo-muqueuses du même ordre, de la nommer ectodermose érosive pluri-orificielle, accompagnée ou non d'une éruption vésiculeuse des membres.

2° STOMATITE ET VULVITE APHTEUSE

Entre une éruption aphteuse de la bouche et de la vulve et un état de confusion mentale délirante apparaissant au déclin de la maladie, on n'aurait pu établir il y a quelques années, ni un lieu logique, ni encore moins un rapport de cause à effet. Aujourd'hui le fait est pour moins nous surprendre, et les travaux récents sur les virus filtrants de l'encéphalite épidémique, des herpès fébriles, sur les localisations nerveuses de ces infections, ont ouvert un nouveau chapitre clinique qui s'étend chaque jour. La synthèse actuelle des faits acquis a été réunie par M. Levaditi sous le nom commun d'ectodermoses neurotropes, qui indique le siège des lésions à la fois sur l'ectoderme proprement dit, et sur l'invagination embryonnaire ectodermique du nevraxe. C'est dans le groupe de cas que mérite, pensons-nous, de prendre place le fait dont nous avons présenté l'histoire clinique avec A. Chauffard et P. Brodin.

Observation. — Mlle Bl.... (Marie) domestique, âgée de 28 ans entre le 1er juin 1922, à la crèche Budin de l'hôpital Saint-Antoine pour une éruption vésiculeuse de la bouche et des grandes lèvres.

Toujours bien portante jusque-là, elle ne présente rien de particulier dans ses antécédents héréditaires et personnels. En décembre 1922, elle a eu un premier enfant âgé actuellement de cinq mois, très vigoureux d'aspect, qu'elle nourrit.

La maladie a commencé vers le milieu de mai, alors que depuis deux mois, elle était employée dans un asile d'enfants, par des brûlures au niveau de la langue et des joues bientôt suivies d'une sensation de cuisson comparable au niveau des grandes lèvres. Quelques jours plus tard sont apparues de la fièvre, une céphale persistante, une fatigue générale qui ont amené la malade à entrer à l'hôpital.

Ce qui frappe immédiatement quand on l'examine, c'est l'existence d'une éruption vésiculeuse très particulière occupant la face interne des lèvres supérieure et inférieure, la face interne des joues, la langue, les gencives, le palais, l'entrée du larynx où elle détermine de l'enrouement, la face interne des grandes lèvres. En tous ces points existent de petites lésions absolument comparables aux aphtes. Leur volume est inégal, allant d'une tête d'épingle à une lentille. Elles commencent par une vésicule, bientôt suivie d'une érosion et laissant après 2 ou 3 jours une ulcération à fond plat recouverte d'une fine couche de pus jaune verdâtre et entourée d'une zone congestive.

Leur cicatrisation se fait rapidement sans laisser de traces, mais constamment se produisent de nouvelles poussées.

A part une température évoluant entre 38° et 39° et une céphalée assez marquée, l'examen complet de la malade ne relève que peu de troubles.

Les poumons, le cœur paraissent normaux. Le pouls bat aux environs de 90 pulsations à la minute, la tension est de 16,8 au Pachon.

Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine. L'appétit est un peu diminué, la constipation marquée, mais le foie et la rate paraissent normaux. Pas de Kernig, aucune signe méningé ; les réflexes oculaires sont conservés, les rotuliens sont faibles ; les achilléens très faibles.

Aucun stigmate de syphilis, la réaction de Wassermann est entièrement négative. L'examen du sang donne : 4.120.000 globules rouges, 11.600 globules blancs, comprenant 63 p. 100 de polynucléaires.

Le pus des vésicules renferme des microbes banaux. Aucune médication ne peut enrayer les poussées.

Du 15 au 20 juin, la température redevient normale, mais à partir du 23 juin, vers le quarantième jour de la maladie, se produit une nouvelle poussée thermique aux environs de 39° accompagnée de reprise de la céphalée, de vésicules plus nombreuses et de symptômes nouveaux. Outre les vésicules des nuqueuses déjà décrites, la malade présente :

Des vésicules sur le nez, la poitrine, les fesses ; des nodules rosés entourés d'une couronne de granulations lichénoïdes au niveau de l'oreille gauche ;

Des nodules polymorphes violacés et indurés au niveau des deux bras ;

Des tuméfactions nodulaires profondes sur le plan osseux, au niveau des bras ;

Des douleurs articulaires.

Un abcès de fixation est pratiqué, il évolue normalement.

Le 10 juillet, vers la fin du deuxième mois de la maladie, la température redevient normale, les éruptions tendent à disparaître, mais l'état psychique se modifie ; la malade, très calme jusque-là déclare avoir d'importants secrets à révéler et se renferme dans un mutisme profond ; puis elle est prise chaque soir d'une agitation de plus en plus grande et débite des phrases sans suite dans lesquelles se mêlent des préoccupations érotiques et religieuses.

Une ponction lombaire pratiquée à ce moment donne : une hypertension marquée, un élément par millimètre cube à la cellule de Nageotte, 0 gr. 88 de sucre, une albuminose normale.

Progressivement l'agitation augmente, la malade injurie le personnel, le mord, lui jette à la tête tout ce qu'elle trouve sous sa main.

Elle est transférée à Sainte-Anne où son état s'améliore progressivement sans qu'aucun symptôme apparaisse, elle sort guérie le 14 septembre. Pendant son séjour à Saint-Antoine, diverses recherches ont été pratiquées :

Le 12 juin, le contenu d'une vésicule muqueuse est inoculé au bras et donne au bout de quatre ou cinq jours une vésicule typique.

Le 13 juin, le contenu d'une vésicule est inoculée par scarification sur la cornée de deux lapins qui ne présentent aucun accident.

Le 8 juillet, le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien est inoculé par voie intracérébrale à deux autres lapins qui ne présentent ultérieurement aucune réaction pathologique.

Le premier fait qui ressort de cette observation c'est le caractère très spécial de l'éruption buccale et vulvaire. Par leur morphologie aussi bien que par leur évolution les éléments éruptifs, dans leur double localisation, étaient des aphtes typiques, mais dont la persistance, par poussées successives, a été exceptionnelle ; il a fallu plus d'un mois et demi pour les voir disparaître. Encore à la fin ont-ils dépassé leur siège primitif, pour se disséminer sur le nez, la poitrine, les fesses, en même temps que se montrait un véritable érythème noueux infectieux sur la face dorsale des bras, accompagné d'arthralgies douloureuses et de fièvre.

Aucune des médications locales que nous avons essayées, le salycilate de soude, le bleu de méthylène, etc. n'a pu enrayer cette évolution éruptive complexe et, à la fin la situation a paru assez grave pour qu'on pratiquât un abcès de fixation dont le résultat a été positif.

En présence de cette éruption aphteuse si confluente et si tenace, nous nous sommes demandés si la dénomination de fièvre aphteuse pouvait être appliquée à un cas de ce genre. Mais aucune analogie morphologique et objective qui se constatait chez notre malade et la fièvre aphteuse des bovidés n'était décelable. Chez ceux-ci les lésions buccales sont d'un type très différent et consistent en larges soulèvements phlycténoïdes de l'épithélium buccal. Il est donc non douteux que la stomatite dite aphteuse des médecins ne ressemble en rien à la stomatite aphteuse des vétérinaires, et que sous ce même nom sont décrites de part et d'autre, des affections différentes.

Dans notre cas, le caractère infectieux de l'éruption trouve de nouvelles preuves dans la localisation vulvaire, exceptionnelle, produite peut-être par auto-inoculation, et dans la poussée terminale d'érythème noueux arthralgique et fébrile.

D'autre part, l'éruption vésiculeuse n'avait pas les caractères de l'herpès ; les vésicules isolées et indépendantes les unes des autres n'étaient nulle part aguimées en placards polycycliques du type herpétique.

Par ces poussées éruptives, successives, par sa réaction fébrile, par l'état général d'ordre infectieux, par l'apparition terminale d'un érythème noueux, la maladie a été assez grave pour qu'il ait paru utile de provoquer un abcès par fixation ; mais la dernière complication observée a été très inattendue. Vers le cinquantième jour de la maladie, et alors que la convalescence paraissait enfin devenir prochaine, notre malade a présenté des troubles psychiques graves et à allure progressive ; changement de caractère avec tendances irascibles et agressives, délire à forme érotique et religieuse, état confusionnel qui a nécessité l'internement. Pendant son séjour à Sainte-Anne, le même diagnostie a été porté, et la malade est sortie guérie après un internement de deux mois.

Il est difficile de ne pas établir un rapport direct entre cet état psychopathique et l'infection aphteuse qui l'a précédé, de ne pas assimiler cette double localisation morbide aux cas d'encéphalite à

forme mentale d'herpès infectieux neurotrope. Les choses se sont passées, comme si, chez notre malade, le virus s'était à un moment donné transporté et localisé sur le cortex des lobes frontaux, sous une forme heureusement assez attenuée pour que la guérison ait pu être obtenue.

L'hyperglycorachie constatée à 0,88 p. 1.000 établit une analogie de plus avec l'encéphalite épidémique.

Avec l'herpès à virus filtrant, nous avons pu constater une autre forme de parenté, en ce sens que, comme dans les faits étudiés par P. Teissier, Gastinel et Reilly, la lésion vésiculaise a été, chez notre malade nettement auto-inoculable. Par contre l'inoculation à la cornée du lapin, pratiquée vers le trentième jour, est restée négative, soit qu'elle ait été tentée trop tardivement, soit pour toute autre raison de déterminisme expérimental. Il en a été de même pour l'inoculation intracérébrale du liquide céphalorachidien.

Malgré ses lacunes, le fait présenté avec A. Chauffard et P. Brodin nous semble comparable aux résultats des recherches récentes sur l'encéphalite épidémique et sur les herpès à virus filtrants. Il appartient à la même famille clinique et pathogénique, et rapproche la maladie aphteuse de l'homme de ce groupe d'infections à virus filtrant pour lesquelles Levaditi a proposé le terme très significatif d'ectodermoses neurotropes.

3° INFECTION HÉMORRAGIPARE PURPURA BULLO-NÉCROTIQUE. GUÉRISON PAR DE MINIMES TRANSFUSIONS DE SANG

Cette observation concerne un jeune homme de 15 ans entré à l'hôpital pour un syndrome infectieux de nature indéterminée avec température élevée pendant 5 semaines et subfébrile pendant 3 mois et ayant évolué vers la guérison après situation critique.

La note émergente de cette infection fut sa tendance aux hémorragies. Dès le début poussées de purpuras aux extrémités : gros placards aux mains, pieds, nez, oreilles. Plus tard nouvelles poussées étendues à toute la surface du corps, et particulièrement intenses au niveau des articulations. Parmi les taches purpuriques, beaucoup revêtirent une évolution bien spéciale : elles devenaient bulleuses, les bulles se remplissant d'un liquide louche, stérile à la culture. Après la rupture des bulles, ulcérations à forme nécrotique, laissant des pertes de substance très larges et longues à se combler. Il s'agissait en somme d'un purpura bulleux avec nécrose tissulaire.

De plus, plusieurs hémorragies intestinales abondantes et douloureuses. Néphrite aiguë hématurique avec albuminurie élevée et azotémie à 2 gr. 40.

Tous les accidents cédèrent peu à peu ; la néphrite elle-même, dont on sait la ténacité en pareilles circonstances, disparut sans laisser de traces. Persistance prolongée d'un purpura orthostatique au niveau des membres inférieurs.

Parmi les procédés thérapeutiques utilisés, les transfusions seules se montrèrent efficaces. On en fit quatre : deux d'urgence avec du sang incompatible suivies du reste d'un choc violent, deux avec du sang compatible. Aucune ne dépassa 100 cm^3.

Pratiquées après les hémorragies intestinales qui mettaient la vie du malade en danger, elles firent disparaître ces dernières ; en même temps elles arrêtèrent l'extension du processus purpuro-nécrotique.

Leur action substitutive paraît peu vraisemblable en raison des petites quantités de sang employées ; une action immunisante ne s'appuie sur aucun fait net ; l'action hémostatique paraît établie par les résultats immédiats obtenus. Cette action s'est produite par intervention sur l'endothélium vasculaire, car le malade avait un T. S. et T. C. normaux, une bonne rétraction du caillot, un chiffre de plaquettes qui n'a jamais été inférieur à 200.000.

Ce cas fut particulièrement important, car il fut le premier d'une série d'une dizaine de cas qui furent observés dans le courant de la même année et de l'année suivante à l'Hôpital Civil de Strasbourg. Ces malades furent hospitalisés soit dans une des 2 Cliniques Médicales de la Faculté, soit à la Clinique Ophtalmologique, Otorhinolaryngologique ou Dermatologique suivant que leurs lésions bulleuses et hémorragiques affectèrent de préférence tel ou tel territoire des téguments ou muqueuses.

Deux de ces cas succombèrent, un resta aveugle par panophtalmie bilatérale consécutive à des ulcérations infectées des cornées.

Dans aucun de ces cas, dont certains, notamment ceux de la Clinique Dermatologique (Prof. Pautrier) furent présentés et publiés, l'étiologie de la maladie ne put être mise en évidence.

4° UN CAS DE NODOSITES RHUMATISMALES A TYPE D'ÉRYTHÈME NOUEUX GUÉRI PAR DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE SALICYLATE DE SOUDE

Etude des lésions érythémato-nodulaires

Le cas suivant était intéressant autant par les particularités de sa symptomatologie clinique que par la façon tout à fait spéciale avec laquelle il a répondu au traitement institué.

Il s'agit d'une femme d'une cinquantaine d'années, qui présenta le 29 novembre 1932 une angine pultacée à grosses membranes facilement détachables, avec une température de 40°4. La gorge, très fortement congestionnée, présentait un dépôt membraneux jaune qui tapissait l'arrière-gorge et s'étendait vers la luette, et qui ne se détachait que difficilement à la pince et ne cédait

ni aux enveloppements, ni aux gargarismes. L'état général était relativement bon, pas d'albumine dans les urines. Un prélèvement fait le même jour et un autre deux jours plus tard montrèrent l'existence de streptocoques hémolytiques dans l'enduit pharyngé.

Les phénomènes morbides ne présentant aucune modification après quatre jours, malgré tous les enveloppements et gargarismes effectués, on fit, le 2 décembre, une injection de 2 cmc. de propidon à la face externe de la cuisse gauche. Deux jours après, l'angine diminue et vers le 5 décembre elle avait disparu. Par contre apparaît le 6 décembre, au point même de la piqûre de propidon, une formation nodulaire assez douloureuse et de teinte rouge violacé, légèrement surélevée. Cette formation nodulaire avait environ la grosseur de la paume de la main et paraissait centrée par le point de piqûre. L'absence de fluctuation permettait d'éliminer l'hypothèse d'un abcès de fixation et celle-ci se trouve encore infirmée d'une façon plus nette par l'apparition d'un 2e nodule plus volumineux, plus douloureux, apparu deux jours plus tard, c'est-à-dire le 8 décembre, au niveau de la face antérieure de la jambe gauche, au-dessus du tibia. Deux jours plus tard, plusieurs nodules de même ordre et de volume variable, allant de la taille d'une pièce de 1 franc à l'étendue de la paume de la main, survinrent isolés ou groupés, au niveau des jambes gauche et droite. Tous les nodules ont le même aspect dermatologique : formation dense de coloration rouge intense, extrêmement douloureuse, assez fortement en relief sur les téguments et se présentant soit isolés, soit en confluence, mais surtout groupés au niveau des deux jambes, notamment à la face antérieure autour des genoux et un peu moins nombreux au niveau des deux cuisses.

En quelques jours, c'est-à-dire environ dans l'espace d'une semaine, les nodules présentèrent une tendance de plus en plus marquée à la confluence et finirent, notamment au niveau de la jambe gauche, par créer une plaque érythémateuse surélevée, de coloration rouge intense, presque violacée, d'intensité inégale avec des zones un peu moins congestives qui s'étendaient du genou jusqu'à la cheville à gauche, à droite surtout autour du genou. Les douleurs étaient tellement intenses que la malade n'arrivait pas à trouver un instant de repos et que tous les calmants et somnifères étaient absolument sans action sur elle. La température, à ce moment, oscillait entre 37°5 et 38°. L'état général, sauf l'abattement psychique dû à la douleur, était relativement bon: Tension artérielle 12,8 ; pouls 80 à la minute ; cœur régulier ; rien aux poumons ; rien aux viscères abdominaux ; rien aux muqueuses. Une hémoculture faite à ce moment présente un résultat absolument négatif. Une 2e hémoculture faite quelques jours plus tard fut également négative. Dans le sang : 8.700 globules blancs, dont 75 % de polynucléaires, 18 % de monocytes et 7 % de lymphocytes.

La médication consistait en salicylate de soude, qui fut donné à la dose de 3 à 4 gr. par jour. Grâce à cela, la malade pouvait supporter relativement facilement ses douleurs pendant la journée, mais la nuit l'exacerbation était tellement intense que tout sommeil était impossible et que toute médication antialgésique ou autre n'arrivait pas à calmer la sensation de tension douloureuse provoquée par la congestion intense des nodules inflammatoires.

Ces douleurs étaient tellement violentes que la malade pouvait à peine se mettre debout et qu'il lui était absolument impossible de marcher et de rester sans soporifique et sans une médication antialgésique à fortes doses. Durant la 2e semaine de l'évolution de la maladie, du 11 au 17 décembre, la température montra une élévation progressive de 37°8 à 39° le matin, et 38°2 à 39°6 le soir, tandis que de nouveaux nodules apparaissaient au niveau des avant-bras, toujours sur la face externe, nodules de caractère identique à ceux des jambes comme coloration et disposition, mais peut-être un peu moins grands comme étendue. A la suite de cette évolution, on décide une consultation avec le Professeur Pautrier, qui voit la malade le 17 au soir. Il est frappé de suite par le caractère tout à fait anormal de l'éruption érythémateuse, autant dans son intensité de coloration que dans la violence des phénomènes douloureux qui, pour lui, ne concordent pas avec l'érythème noueux banal.

La malade, très fatiguée, souffrant de bourdonnements d'oreilles intenses à la suite du salicylate, présente une température de 39°8 le même soir. Une nouvelle hémoculture, la 3e, est faite séance tenante, qui donnera le même

résultat négatif que les deux précédentes. On essaye de calmer les douleurs locales par la pommade à la cocaïne et des compresses humides et la malade continue à souffrir avec la même intensité. Une piqûre intra-veineuse de 10 cc. de gluconate de calcium, faite le lendemain matin, ne modifie en rien ni la température, ni l'intensité des douleurs, ni l'aspect congestif des nodules, et les choses continuent ainsi jusqu'au 20 décembre, la malade ayant toujours les mêmes douleurs intenses, les nodules continuant à augmenter et à présenter une tendance à la confluence en de larges placards érythémateux. La température oscillait entre 38°5 et 39°5. Un examen hématologique ne montre rien de particulier. Une seconde injection intra-veineuse de calcium, le 20 décembre, ainsi qu'une 3e le 21, ne modifient pas la situation.

Le 22, il est décidé de remplacer le calcium, qui n'a pas donné de résultat net, par du salicylate de soude à 10 %, en raison du fait que les placards développés au niveau des avant-bras, à droite et à gauche, s'étendent avec une grande rapidité et que de nouveaux nodules apparaissent aux poignets et au niveau des coudes, au point que la malade se trouve dans l'impossibilité de se servir de ses bras et notamment des doigts de la main droite. La malade reçoit à 17 heures, le 22 décembre, 10 cc. d'une solution à 10 % de salicylate de soude en sérum glucosé, injection difficile en raison du fait que la malade peut à peine tenir son bras tendu. D'après ses propres dires, les douleurs très intenses des membres supérieurs, dont elle souffrait d'une façon presque intolérable depuis la veille, diminuent moins de 5 minutes après la piqûre et en effet la malade recouvre de suite l'usage de sa main droite. La nuit est meilleure et on se décide à poursuivre le même traitement. Dès la 3e piqûre, on constate un arrêt complet des poussées nodulaires, une disparition très notable des douleurs aussi bien aux bras et aux mains qu'au niveau des jambes et une régression des phénomènes congestifs, qui avaient persisté avec la même intensité depuis 3 à 4 semaines au niveau des jambes. A la 6e injection, on a l'impression que la maladie s'est arrêtée, les douleurs ont disparu, les souffrances sont remplacées par une sensation de picotements pendant la journée, de légères brûlures pendant la nuit. La peau commence à pâlir, les plaques pâles diminuent et deviennent presque blanches, et les nodules sont plus faciles à délimiter. On constate qu'ils présentent, par places, une disposition circulaire formant de véritables dessins circineux composés de petits nodules juxtaposés. La malade dort sans médicament.

En raison des difficultés dues au durcissement des veines, le traitement est arrêté après la 6e piqûre. La malade se plaint encore d'une sensation de brûlure légère, notamment au niveau des jambes. La teinte rouge des placards érythémateux se modifie, devient violacée, puis bleuâtre et enfin offre un aspect contusiforme brun foncé. La peau se plisse, se craquèle et finit par se desquamer en de larges lambeaux absolument comparables à la desquamation de la scarlatine. Cette desquamation est presque complète au niveau des deux jambes et des deux avant-bras; elle est moindre au niveau des genoux et des coudes et au niveau des cuisses.

La température qui, dès la 3e piqûre, était redescendue à 37°3, revient à la normale et dès le 28 décembre, la malade commence à se lever. Elle garde néanmoins une certaine sensibilité au niveau des deux jambes, dont la peau, extrêmement fine et lisse, présente une coloration bleu violacé de stase intense dès que les jambes restent

plus d'une demi-heure en position verticale. On assiste à un véritable phénomène de paralysie vasomotrice presque partout là où existaient auparavant des plaques érythémateuses fortement congestives.

D'ailleurs le processus morbide n'est pas complètement éteint et bien que la température soit normale et que la malade ne se plaigne que de très vagues douleurs articulaires, on voit apparaître presque tous les jours des petits nodules rougeâtres congestifs, très peu douloureux, qui disparaissent en 2 ou 3 jours, et dont on sent l'induration assez profonde à la palpation. Ces nodules ne dépassent plus jamais le volume d'un noyau de cerise.

Une légère recrudescence des phénomènes vers le 10 janvier, avec apparition de quelques nodules au niveau des deux jambes, fait reprendre le traitement salicylé et, dès la 3e piqûre, la malade en est complètement débarrassée. Le retour à la normale ne se fait que très lentement, la malade restant très fatiguée et souffrant de douleurs articulaires très intenses, notamment au niveau des articulations des chevilles, au niveau de la plante des pieds et au niveau des genoux et des coudes. Ces douleurs se montrèrent rebelles aux massages et aux bains de lumière, et elles parurent s'atténuer dans les derniers temps par des bains salins.

A signaler enfin que les jambes présentent assez souvent, surtout quand la malade reste longtemps debout ou a beaucoup marché, ce qu'elle ne peut d'ailleurs faire que depuis le 10 février, un enflement œdémateux mou notamment au niveau des chevilles, qui disparaît pendant la nuit. Les urines ont toujours été normales, la tension reste à 13,8, le cœur régulier sans modification de ses battements, aucune modification viscérale ne fait supposer une persistance de l'atteinte infectieuse, qui a donné lieu à ce syndrome cutané si rare et si bizarre.

5° RÉFLEXIONS SUR DEUX OBSERVATIONS D'ENCÉPHALITE A FORME MÉNINGÉE

Lorsque l'encéphalite se présente sous la forme pure de méningite, le diagnostic ne laisse pas que de présenter parfois de réelles difficultés. Les malades, dont nous avons rapporté avec le Prof. Pr. Merklen et Adnot l'histoire, évoquaient de prime abord l'idée de méningite tuberculeuse. Nous tenons à rappeler à cette occasion combien, pour écarter ce diagnostic, est précieux l'examen chimique du liquide céphalo-rachidien.

Obs. I. — Ausch... trente-trois ans, sans antécédents intéressants à noter, est pris le 3 février 1928 de malaise et de vertiges avec légères douleurs gastriques. Cet état dure trois jours, au bout desquels il se complique de maux de tête.

Le 8 février, l'aggravation des accidents oblige le malade à se coucher, d'autant qu'il se sent fébricitant. Quelques vomissements ce jour-là et le lendemain ; les jours suivants, état nauséeux avec constipation.

Entrée à la Clinique médicale A le lundi 13 février. Céphalée très accusée. Constipation, nausées. Attitude en chien de fusil, somnolence, paupières closes, légère photophobie. Néanmoins lucidité suffisante pour répondre aux questions posées.

Forte raideur de la nuque. Kernig très net. Ventre rétracté en bateau, dépressible à la palpation.

Donc méningite évidente. Pas d'autres symptômes que ceux signalés. Température 38°2, qui baissera dès le lendemain pour osciller jusqu'à la fin entre 36°5 et 37°6. Pouls à 80, régulier et égal.

Ponction lombaire (position assise) : liquide clair, à écoulement assez rapide, avec tension 50 au début et 20 à la fin (Claude). On compte environ 400 lymphocytes. Albumine : 0 gr. 85 ; sucre : 0 gr. 65 ; chlorures : 7 gr. 50. Bordet-Wassermann négatif (comme d'ailleurs dans le sang). Benjoin colloïdal négatif au point de vue syphilis ; mais précipitation dans la zone méningée.

Le 14 février, même situation avec accentuation de la photophobie.

Le 15 février on commence des injections intraveineuses quotidiennes de 10 cent. cubes d'uroformine à 10 p. 100. Rien de neuf jusqu'au 18, à part de rares vomissements.

Le 18 février, légère amélioration. Somnolence moins marquée et céphalée moins forte. Persistance de la raideur de la nuque, du Kernig, des nausées, de la photophobie et de la constipation.

Le 29 février, glycémie : 1 gr. 21 ; azotémie : 0 gr. 67.

Le 21 février, nouvelle ponction lombaire. Lymphocytes : 120 ; albumine : 0 gr. 85 ; sucre : 0 gr. 60 ; chlorures : 7 gr. 20. On ne trouve pas de bacilles de Koch à la centrifugation. On pratique l'inoculation au cobaye, mais celui-ci succombe à une infection intercurrente.

Même état clinique, avec atténuation persistante de la somnolence et de la céphalée. La rétraction du ventre et le chien de fusil se sont peu à peu dissipés.

L'amélioration semble se poursuivre, réserve faite pour des sensations de malaise et d'asthénie que le malade accuse le 26 et le 27, coïncidant avec l'apparition d'albuminurie.

Le 29, retour à la situation antérieure. Somnolence et céphalée presque terminées ; Kernig, raideur de la nuque et photophobie en diminution. Les nausées, par contre, ne cèdent pas, suivies même de vomissements ; elles constituent le symptôme le plus tenace.

Le 5 mars, troisième ponction lombaire. Lymphocytes : 50 ; albumine : 0 gr. 60 ; sucre : 0 gr. 65 ; chlorures : 7 gr. 20.

A partir du 10 mars, on remplace l'uroformine par le salicylate de soude intraveineux, à raison de 2 grammes par jour.

Le 13 mars, le malade peut être considéré comme guéri. Disparition de la céphalée, du Kernig, de la raideur de la nuque et de la photophobie. Nausées très espacées. Urines sans albumine.

Le lendemain, possibilité de se lever.

Sortie du service le 17 mars.

Revu ultérieurement. Ausch... est dans un état pleinement normal, sans aucune séquelle de son passé.

Obs. II. — Huc..., dix-huit ans, forgeron, tombe malade le 8 février 1928 : violentes céphalées frontales, vomissements. Peu après, douleurs articulaires au niveau des cous-de-pied et le long de la colonne vertébrale. Par moments, photophobie. Le tout s'accompagne d'une fièvre élevée.

Le 13 février, un médecin constata une angine avec ulcérations aux deux piliers antérieurs.

Le patient entre à la Clinique médicale A le 15 février. Il a une température de 39°5, qui se maintiendra le lendemain, puis tombera en un lysis progressif jusqu'au 22, moment où elle ne sera plus que de 37°5. Après un crochet à 38°5, elle oscillera autour de 38° pendant cinq jours, puis retombera définitivement dans les environs de 37°.

Le pouls est à 80 à l'entrée. Il battra entre 80 et 90 jusqu'au 24 février, s'élèvera à 100 et 110 de ce jour au 8 mars, puis redeviendra normal. Pas d'irrégularités.

Lorsque nous voyons le malade pour la première fois, il est somnolent et couché en chien de fusil; il répond toutefois aux questions posées, avec justesse, mais avec fatigue. On est immédiatement frappé par de petits tremblements qui agitent ses doigts et par des mouvements involontaires, surtout aux pouces. Les bras sont parfois le siège de rapides secousses à type myoclonique.

Raideur de la nuque et du dos très marquée, qui permet de soulever le malade d'une seule pièce ; Kernig fortement positif.

Etat normal des réflexes pupillaires, cutanés et tendineux, à part une certaine faiblesse du rotulien gauche. Photophobie légère.

Les deux piliers antérieurs sont recouverts d'un enduit blanchâtre pseudomembraneux, reposant sur une surface ulcérée. Dépôts pultacés abondants sur les amygdales. Haleine fétide. Dans les frottis pas de bacilles diphtériques, mais du streptocoque verdissant.

Ponction lombaire. Liquide clair, à écoulement rapide. Lymphocytes : 140 ; albumine : 0 gr. 85 ; sucre : 0 gr. 47 ; chlorures : 7 gr. 95.

Le 16 février, la somnolence s'exagère. Délire. Difficulté de formuler des réponses pertinentes. Ponction sous-occipitale. Liquide clair. Lymphocytes : 200. Culture stérile.

Le 17 février, même état. On commence une série d'injections intraveineuses de 2 grammes d'uroformine.

Le 18 février, ponction lombaire. Lymphocytes : 230 ; sucre : 0 gr. 52 ; chlorures : 6 gr. 80 ; inoculation au cobaye, qui sera négative.

Bordet-Wassermann négatif. La réaction au benjoin colloïdal donne une précipitation dans la zone méningitique.

Le 19 février, le malade est plus éveillé ; mais il a toujours des tremblements, des petites secousses et quelques mouvements involontaires. En outre, les mouvements des membres supérieurs provoquent des tremblements à type intentionnel. La raideur de la nuque et le Kernig n'ont guère varié.

Le 20 février, la gorge est détergée ; mais les ulcérations sont toujours nettes.

Glycémie : 1 gr. 30 ; urée du sang : 0 gr. 38.

Le 22 février, malade plus lucide et de moins en moins somnolent. Amélioration des phénomènes musculaires. Ponction lombaire. Liquide clair. Lymphocytes : 140 ; albumine : 0 gr. 50 ; sucre : 0 gr 67 ; chlorures : 7 grammes. La perméabilité méningée recherchée par la méthode de Flatau n'est pas exagérée.

Le 24 février, le malade se sent mieux ; il s'assied dans son lit et fait même quelques pas.

G. R. : 5.780.000 ; G. B. 4.800 ; Hglb : 90 p. 100 ; poly : 78 p. 100 ; lympho : 14 p. 100 ; monocytes : 3,5 p. 100 ; ésino : 4 p. 100 ; basophiles : 0,5 p. 100. Un normoblaste pour 200 leucocytes.

Le 27 février, le mieux s'accentue. Les secousses et mouvements involontaires se sont dissipés, de même que le tremblement à la préhension ; mais on observe un léger tremblement à l'extension des bras. Raideur de la nuque et Kernig en forte diminution.

Glycémie : 1 gr. 10.

Le 29 février, la gorge peut être considérée comme guérie. Le malade se lève davantage.

Le 6 mars, ponction lombaire. Lymphocytes : 52 ; albumine : 0 gr. 56 ; sucre : 0 gr. 65 ; chlorures : 6 gr. 52.

Le 9 mars, guérison complète. Disparition du Kernig et de la raideur de la nuque. Comme seule séquelle, léger tremblement des mains dans l'extension des membres, de nouveau observé à une visite que le malade, pleinement rétabli, nous fait un mois plus tard.

Ces deux observations se rapprochent l'une de l'autre par leur évolution pour ainsi dire simultanée, par leurs analogies cliniques, par la guérison des patients. Elles offrent des exemples de ces états méningés curables sur lesquels on a beaucoup insisté et qui englobent à coup sûr des faits disparates.

Les malades donnaient de prime abord l'impression de méningite tuberculeuse. Toute idée de méningite aiguë, d'origine méningococcique ou pneumococcique, etc..., s'éliminait en effet d'emblée par le simple examen clinique, et cela malgré le début rapide ; le liquide céphalorachidien clair écartait à son tour cette hypothèse.

Sans doute ce début rapide ne cadrait-il qu'imparfaitement avec la méningite tuberculeuse ; sans doute bien des signes habituels à la maladie faisaient-ils défaut ; sans doute la marche de la température ne plaidait-elle pas en sa faveur. Mais l'affection est si protéiforme qu'il eût été imprudent de la rejeter sur ces seules données. L'examen du liquide céphalo-rachidien l'aurait au contraire appuyée si, selon les usages habituels, on s'était borné à l'étude de la cytologie et de l'albumine ; forte lymphocytose et augmentation de l'albumine.

Dans les cas litigieux, comme ceux-ci, on doit compléter les recherches par l'examen chimique et notamment par le dosage des chlorures. Depuis que Mestrezat en a montré l'importance, plusieurs observations ont mis en évidence le bénéfice à en tirer ; il semble cependant qu'il soit encore trop négligé.

Chez notre premier malade, les chlorures étaient de 7 gr. 50 et deux fois de 7 gr. 20 ; chez le second, de 7 gr. 95, 7 grammes et 6 gr. 52. Nous devions donc éliminer sans réserve la méningite tuberculeuse.

Contre l'idée de méningite tuberculeuse parlait encore chez nos malades le taux de la glycorachie.

Dans notre premier cas, nous avons dosé 0 gr. 65, 0 gr. 60 et 0 gr. 65 de sucre. Dans notre second 0 gr. 47, 0 gr. 67, 0 gr. 65. Nouvelle raison, s'il avait été nécessaire, pour ne pas accepter le diagnostic de méningite tuberculeuse.

Chez nos deux sujets, la clinique nous a fourni d'autre part quelques points d'appui qui , à eux seuls, auraient déjà suffi à nous mettre sur la voie de l'encéphalite. Tout d'abord, absence dans les deux cas d'irrégularités et d'inégalités de pouls ; pas de troubles respiratoires ; en un mot pas de phénomènes basilaires. En outre, chez le premier malade, la somnolence constituait une des notes émergentes ; elle se distinguait de l'état d'indifférence et de torpeur de la méningite tuberculeuse ; le patient pouvait être momentanément réveillé et répondait avec pertinence aux questions, ce qui n'est pas le cas de la méningite. Chez le second, même état, avec, en outre, phénomènes musculaires bien caractéristiques : tremblements, mouvements involontaires et surtout secousses de type myoclonique ; son tremblement des doigts dans l'extension, après la guérison était bien dans la note des séquelles de l'encéphalite. Il nous est difficile de nous expliquer sur la valeur de l'angine ulcéromembraneuse dont a souffert cet homme.

A la même époque, nous avons eu l'occasion de soigner trois malades atteints d'infections aiguës sans déterminations viscérales appréciables, mais avec fortes algies des membres. L'un d'eux a même présenté quelques accidents myocloniques. Ils se sont tous trois rétablis complètement. Il en fut de même de nos deux méningites. L'ensemble donnait l'impression nette d'une de ces poussées de la maladie encéphalitique dont nous avons actuellement acquis l'expérience ; elle a provoqué des réactions violentes, mais curables sans reliquats sérieux.

IV. LE CHOC EN THÉRAPEUTIQUE

1° LE CHOC EN THÉRAPEUTIQUE : CHOCS PROTÉIQUES ET ANAPHYLACTIQUES ; CHOCS LOCAUX

La notion de choc est aujourd'hui bien connue du monde médical. On désigne sous ce nom une modification brutale et passagère de l'organisme à déterminations cliniques variées, survenant sous l'influence de l'introduction, par des voies diverses, d'albumines étrangères, de colloïdes ou même de cristalloïdes, etc. Le terme de *clasie*, proposé par Widal, a fait fortune, parce qu'étymologiquement il exprime bien la soudaine rupture d'équilibre que représente le choc.

Cliniquement, le choc se traduit par des symptômes disparates, qui ne coexistent pas tous chez le même sujet et qui varient avec l'intensité du phénomène et la réaction de l'individu. Dans la forme la plus grave, le malade tombe en syncope et perd connaissance ; il peut même succomber. Aussi bien les troubles circulatoires sont-ils en règle toujours prépondérants : hypotension, tachycardie, accidents vaso-moteurs. Il s'y ajoute des troubles nerveux dont les expressions peuvent être multiples, suivant qu'ils déterminent des manifestations mettant en cause tels ou tels appareils : dyspnée, expectoration séreuse ; — diarrhée, vomissements ; — agitation, convulsions, angoisse, coma ; — sudations, chair de poule, salivation ; — frissons ; — érythèmes, urticaire, œdèmes localisés.

Si la brutalité d'apparition caractérise le choc, il serait erroné de conclure sans discernement de celle-là à celui-ci. Bien des phénomènes cliniques éclatent subitement sans être dus au choc : œdème du poumon, angine de poitrine, etc. Inversement existent des chocs à installation progressive ; ce sont des chocs atténués, dont les chocs locaux constituent l'exemple le plus typique.

Le choc présente un critérium qui permet la différenciation, et ce critérium lui est fourni par l'hématologie. Les perturbations sanguines du choc ont été tout d'abord observées au cours des expériences de laboratoire ; mais elles y accompagnent les accidents objectifs dans une telle simultanéité qu'il n'est pas toujours facile

de dissocier objectivement les deux ordres de faits. Widal a montré qu'en clinique, au contraire, les troubles du sang précèdent, dans différents cas, les réactions cliniques. A la suite de ses travaux, on est autorisé à dire que seules sont maladies à chocs les maladies à clasies sanguines : leucopénie, inversion de la formule leucocytaire hypocoagulabilité, diminution de l'indice réfractométrique, baisse de la tension, état rutilant du sang veineux.

L'intensité du choc dépend de plusieurs facteurs. La substance ingérée tout d'abord : les colloïdes sont plus actifs que les cristalloïdes, les sérums que les vaccins, etc. La voie d'accès : les antigènes introduits dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien ont plus d'effet qu'introduits dans les muscles. L'état neurotonique de l'individu : Tinel et ses collaborateurs ont insisté sur le rôle essentiel de la vagotonie ; ils acceptent même que celle-ci est indispensable au choc et que ce choc consiste d'ordinaire en un passage subit de la vagotonie à la sympathicotonie. L'état humoral antérieur du sujet : un sujet anaphylactisé à une substance donnée fait toujours un choc par introduction seconde de cette même subtsance, tandis que le produit ne détermine pas nécessairement de choc chez l'individu qui le reçoit pour la première fois.

L'étude du choc offre de l'intérêt au point de vue de la physiopathologie, de la clinique et de la thérapeutique.

Nous nous bornerons à retenir ici quelques données relatives à cette dernière.

Thérapeutiquement, on doit opposer les *chocs violents* aux *chocs atténués*. La pratique apprend que les chocs violents se réalisent surtout par la voie intra-veineuse : ils sont immédiats, n'occasionnent aucune lésion et jouissent par eux-mêmes d'une valeur curative. La voie sous-cutanée fait, par contre, des chocs locaux et atténués ; au point d'injection ils peuvent créer des lésions nécrotiques ; ils donnent lieu, au bout d'un temps variable, à une réaction de l'économie susceptible d'agir en tant que crise salutaire sur l'évolution de la maladie.

Les *chocs intra-veineux* comportent deux variétés, selon que le sujet est ou non préparé : *le choc protéique* ou *peptonique*, et le *choc anaphylactique*. Les phénomènes provoqués sont très semblables. Mais essaie-t-on de mettre en jeu le choc protéique, il se peut que toute réponse fasse défaut ; le choc anaphylactique, lui, se produit à tout coup.

Lorsque, dans divers états morbides, on recourt à la thérapeutique par le choc, c'est au *choc protéique* qu'on a l'habitude de s'adresser. Plusieurs observations ont été publiées qui montrent la valeur du procédé. D'autres, au contraire, enregistrent des échecs. La question est de savoir quelles sont les conditions optima de la réussite ; il faut avouer qu'à cet égard nous sommes loin de posséder les données nécessaires. Trop souvent nous sommes obligés de marcher à l'aveugle, ignorants des indications qui permettraient d'aboutir avec le minimum de chances contraires. Il existe une notion d'opportunité bien certaine, mais impossible encore à mettre en évidence.

Le choc est surtout applicable dans les infections graves ou prolongées. Il agit en accélérant la crise de guérison ou en la suscitant ; il exalte ou éveille les phénomènes qui s'affirment comme les constituants normaux de cette crise. Dans les affections qui tendent spontanément à une crise prochaine, comme la pneumonie, il est, cela va de soi, sans objet.

On n'a pas oublié l'action de la collobiase d'or utilisée de temps en temps pendant la guerre contre la fièvre typhoïde; des injections intra-veineuses provoquaient, dans les cas heureux, un choc après lequel la maladie, arrêtée en pleine évolution, était définitivement guérie. Le procédé n'a pas émergé, depuis lors dans le traitement de la dothiénentérie ; mais il a été employé dans bien d'autres maladies, parmi lesquelles nous citerons en première ligne les infections puerpérales.

Il semble bien que de toutes les infections les septicémies soient les plus sensibles au choc, et surtout les septicémies de type prolongé où l'on ne voit pas de crise se dessiner. Celles à température élevée et soutenue, témoignant d'une bonne résistance de l'organisme, sont plus favorables que les septicémies à fièvre irrégulière, d'aspect hectique, par où s'exprime déjà une défaillance marquée du patient. Existe-t-il des crises abortives avec chutes momentanées de la fièvre, le choc a la possibilité de les transformer en une crise curative. Enfin les septicémies avec localisations, et surtout avec localisations suppurées, se prêtent mal à cette thérapeutique. En définitive s'entend-on pour recourir au choc protéique dans les infections graves et durables, à forme de septicémies de préférence, alors qu'ont échoué les autres moyens et que la situation affecte une allure fâcheuse, sinon inquiétante. La guérison peut être rapide et complète, d'emblée après un seul choc. Elle se constitue, dans d'autres cas, par chocs répétés qui abaissent la température en paliers successifs, comme s'il fallait chaque fois au malade un temps suffisant pour s'adapter au nouvel équilibre. De son côté, la méthode des chocs subintrants demeure sans avantages et risque même de débiliter le sujet.

La nature du germe infectieux n'est certes pas indifférente, mais elle n'est pas de premier plan. On a même vu le choc réussir dans des états à germe ignoré.

L'agent du choc n'a pas une importance essentielle. Cependant, d'après Boidin, plus la protéine est hétérogène, plus elle détermine une forte réaction. Or, une forte réaction est, en général, nécessaire à la guérison par choc intra-veineux ; ce qui revient à dire qu'un agent qui ne se manie pas sans quelque danger constitue un agent d'efficacité toute relative.

Tout au contraire, l'agent du choc joue-t-il un rôle essentiel en matière de *choc anaphylactique*. Nous voulons mettre en relief cette notion que, pour être assuré d'obtenir un choc, c'est à ce dernier qu'il y a lieu de s'adresser.

En contraste avec les précédentes, les observations de traitement par choc anaphylactique sont rares. Il en est cependant où ce choc,

alors que la question n'était pas encore au point, a été produit de façon involontaire, avec des résultats thérapeutiques variables.

Le choc anaphylactique a sur le choc peptonique l'avantage de ne jamais faire défaut. Toutefois il peut rester sans effet thérapeutique. Les cas rapportés jusqu'ici semblent prouver que les infections méningées sont plus heureusement influencées par lui que les infections typhiques. Dans ce sens tout est encore à entreprendre. Il nous suffira d'avancer que, puisqu'on s'est décidé à soumettre le malade à une médication aussi sérieuse que le choc, mieux vaut recourir au choc anaphylactique, provoqué à coup sûr, qu'au choc protéique, susceptible de manquer.

De grandes précautions sont évidemment de mise, plus grandes sans doute que pour le choc protéique. La technique à recommander est la suivante.

Deux actes : injection de la substance sensibilisante, puis injection de la substance choquante.

Le premier est superflu lorsque le malade a déjà reçu un sérum approprié à son état : telle une méningococcémie traitée jusque-là par sérothérapie anti-méningococcique. La sensibilisation est en effet réalisée par là-même. Sinon, pour la provoquer, on injecte sous la peau 3 à 4 centimètres cubes du sérum antimaladie ou, à son défaut, d'une protéine sensibilisante quelconque.

Le second acte consiste à injecter dans les veines, selon la technique de Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons, 1 à 2 centimètres cubes de substance choquante. Celle-ci ne sera autre que la substance même employée pour la sensibilisation. On dilue les 1 ou 2 centimètres cubes dans 100 à 200 centimètres cubes de sérum physiologique à 9 p. 1000. Nous ajoutons en outre un demi-centimètre cube d'adrénaline à 1 p. 1000 par 100 centimètres cubes de liquide. L'injection set portée à 37° et poussée lentement, à raison d'un quart d'heure par 100 centimètres cubes environ.

Les effets obtenus de la sorte sont bien ceux du choc, comme le prouvent les modifications hématologiques classiques. Grâce à l'adrénaline, l'hypotension et les phénomènes généraux sont atténués, et on se gare des accidents graves.

Le *choc local* (protéino-, protéoso-, colloïdo-, métallo-, séro-, hémo-, pyothérapie, etc.) est à mettre en regard des précédents. Choc protéique lui aussi, il tend aux mêmes effets thérapeutiques que le choc protéique général, mais par des moyens un peu différents.

Ce qui débute et domine, c'est, comme l'indique le nom, une action locale. Elle va de la simple poussée congestive avec légères altérations cellulaires et des accidents pseudo-phlegmoneux aux foyers suppurés et nécrotiques, les premiers s'observant par exemple avec l'hémothérapie et le lait, les derniers avec l'essence de térébenthine. Elle entraîne une résorption de substances toxiques, produits de désintégration et ferments dérivés des éléments cytolysés, qui crée au bout de quelques heures une réaction générale avec hyperthermie,

malaise, troubles digestifs, etc. Cette réaction possède un pouvoir curateur (Fiessinger).

Indiquons que l'abcès de fixation agit comme choc local ; mais on y a trouvé les germes et les anticorps de la maladie en cours.

Le choc local donne un coup de fouet à la défense organique dans certaines affections à évolution traînante, comme les rhumatismes infectieux subaigus, la grippe, l'encéphalite léthargique, les septicémies à pyogènes. Il y possède, par son retentissement sur l'état général, une action thérapeutique adjuvante ou fondamentale Parfois il demande à être répété pour que se juge son efficacité.

Il est intéressant de rappeler, en terminant, que nombre de réactions, d'abord considérées comme spécifiques, méritent d'être aujourd'hui acceptées comme réactions de choc local.

2° CHOC ARSÉNOBENZOLIQUE AVEC AVORTEMENT CONSÉCUTIF

Cette observation, publiée avec le Prof. Pr. Merklen et Néel, concerne une syphilitique enceinte au 5e mois âgée de 18 ans, qui était en traitement pour des accidents syphilitiques primaires.

Après une 3e injection intra-veineuse de rhodarsan éclate une poussée fébrile de 40°3 avec péritonisme, oligurie, pyurie et albuminurie. Les symptômes persistent pendant deux jours et l'examen des urines permettant de constater une pyélonéphrite à colibacilles, la malade est mise au repos et au traitement par l'urotropine à fortes doses. Puis on reprend, 15 jours après la dernière piqûre de rhodarsan, un traitement antispécifique par injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol. L'injection faite à 9 heures du matin est suivie, deux heures plus tard, d'un frisson, érythème cutané, larmoiements ; vers 21 heures, des douleurs abdominales qui aboutissent à 24 heures à l'expulsion d'un enfant mort.

Vu la rareté de cette observation d'avortement sous la dépendance d'un choc, nous avons tenu à la publier parce que, aujourd'hui encore, nombre d'auteurs combattent l'idée de l'existence d'un avortement par choc.

V. TRAVAUX DIVERS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

a) DEUX CAS DE CROUP D'EMBLÉE CHEZ L'ADULTE

Il s'agit de deux observations de diphtérie laryngée primitive chez l'adulte avec absence complète de signes prémonitoires d'angine, justifiant le terme de croup d'emblée. Le diagnostic fut confirmé par la présence dans les fausses membranes laryngées de bacilles diphtériques authentiques alors qu'ils faisaient défaut dans la gorge.

Quoi qu'on ait dit, le croup de l'adulte est aussi dyspnéisant que celui de l'enfant et accompagné d'accès de suffocation tout aussi violents. Aussi doit-on dans les cas de laryngite aiguë de l'adulte avec dyspnée inspiratoire et spasme laryngé, injecter au plus tôt de fortes doses de sérum antidiphtérique, avant même la confirmation bactériologique.

b) ENDOMÉTRITE TUBERCULEUSE

Observation d'un cas de métrite chronique d'apparence banale chez une femme d'une trentaine d'années. L'importance des hémorragies, leur persistance malgré tous les traitements institués fit suspecter un cancer. Le curettage ramena des débris d'endométrite inflammatoire chronique d'aspect banal sauf la présence de cellules géantes absolument typiques. Le diagnostic de tuberculose utérine nous ayant paru le plus probable, nous fîmes opérer la malade, absolument saine par ailleurs. L'examen de la matrice montra une endométrite tuberculeuse très prononcée avec sclérose des annexes.

c) ÉTUDE DE PLACENTAS DE FEMMES TUBERCULEUSES

Les lésions spécifiques tuberculeuses sont absolument exceptionnelles, même dans les formes de tuberculose les plus graves. Le plus souvent on ne trouve que des phénomènes de sclérose et dans bien des cas de tuberculose très avancée de la femme le placenta reste absolument intact.

d) DES POUSSÉES ÉVOLUTIVES DANS LES MALADIES CHRONIQUES

Dans ce travail nous avons voulu montrer que la plupart des affections chroniques n'évoluent pas d'une façon continue. Même les maladies dans lesquelles on croit constater une progression régulière offrent des signes de périodicité et de variations dans l'intensité de leur décours.

Après avoir développé ces notions pour les affections du cœur, des reins et du foie et pour les maladies infectieuses, nous avons essayé de dégager les facteurs qui en conditionnent la rythmicité. La biologie du terrain et de la graine, le jeu des antigènes et des forces immunisantes en sont les éléments principaux. Ils sont eux-mêmes sous l'influence des impulsions rythmiques dont dépendent la plupart des phénomènes vitaux, normaux ou pathologiques.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX
SUR LA PATHOLOGIE PULMONAIRE

L'injection de lipiodol intrapulmonaire par la voie intercricothyroïdienne. (Société de Radiologie médicale de France, décembre 1922.) (En collaboration avec MM. P. Brodin et P. Aimé.)

Les résultats radiographiques obtenus par l'injection de lipiodol par la voie intercricothyroïdienne. (Société d'Electrothérapie et de Radiologie, novembre 1922.) (En collaboration avec MM. P. Brodin et P. Aimé.)

Formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire du nourrisson. (Travaux inédits résumés in Titres et Travaux 1923.) (En collaboration avec MM. R. Debré et Laplane.)

Le cancer pleuropulmonaire :
Etude clinique in Thèse de Pieter, Paris 1923.
Etude anatomique in Traité du « Cancer », Paris 1922.

Forme pleurale de la lymphogranulomatose. (Soc. de Méd. du Bas-Rhin, 27 juin 1925.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et V. Arnovljevitsch.)

Cancer pulmonaire primitif à forme hémorragique. (Soc. Méd. Hôp. 1927, 9 décembre.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

La respiration périodique (Thèse de Mme Krougliakoff-Blanc, Faculté de Médecine de Strasbourg, 1927.)

Les syndrômes pleuraux du début de la granulomatose. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 8 juin 1928.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Les formes pleuro-pulmonaires de la lymphogranulomatose maligne. (Thèse de Borivoïe Tassovatz, Strasbourg, 1928.)

Evolution regressive et guérison de gommes géantes du poumon suivies sous l'écran. (Presse Médicale, octobre 1932.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et D. Sichel.)

II

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE PULMONAIRE

I. ÉTUDE DE L'ANATOMIE PULMONAIRE SUR LE VIVANT PAR LE LIPIODOL INTRA-TRACHÉAL

Nous avons adopté en 1922 les premiers la voie intercricothyroïdienne pour l'introduction de lipiodol après avoir pu constater plusieurs fois radiologiquement que les injections intra-trachéales de lipiodol par voie sus-glottique même faites avec des seringues spéciales ou pratiquées par des spécialistes otorhinolaryngologistes faisaient pénétrer souvent partie ou totalité du lipiodol dans l'estomac. Impressionnante au premier abord cette technique est en réalité très simple et sans danger et permet d'injecter le poumon dans la presque totalité.

En procédant sous l'écran on peut constater le remplissage du poumon par aspiration progressive de l'huile très visqueuse et en réglant très convenablement les temps de radiographie, on peut rendre visible à l'examen radiologique tout l'arbre bronchique jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Par la position appropriée du malade nous avons pu obtenir des injections partielles d'un seul côté ou d'un seul lobe. C'est ainsi que nous sommes arrivés pour la première fois à donner un diagnostic radiologique précis dans un cas d'ectasie bronchique et que nous avons vu dans d'autres cas le remplissage lent et progressif ou au contraire très rapide de cavernes pulmonaires peu apparentes auparavant.

Le procédé d'injection est indolore et rapide et ne provoque la toux que chez les malades atteints d'affections trachéo-bronchiques aiguës ou subaiguës. Dans ce cas l'instillation de quelques gouttes de solution de novocaïne à 1 % suffit à supprimer le réflexe tussigène.

Le lipiodol a toujours été très bien toléré et nous n'avons jamais observé la moindre dyspnée même chez des bacillaires très avancés. Il disparaît radiologiquement au bout de quatre jours au maximum

et nous avons constaté son élimination décroissante avec Zizinne. La majeure partie de l'iode semble partir par les urines, élimination qui commence dès 4 heures après l'injection et se fait strictement d'après la loi d'Ambard sur le seuil d'excrétion de l'iode que nous avons pu facilement vérifier dans ce cas. Quelques traces d'iode rapidement décroissantes s'éliminent par les crachats dès les premières heures, tandis que l'haleine ne semble pas en contenir d'après nos vérifications par masque amidonné. Une partie de l'iode enfin est excrétée avec les fèces.

Nous avons pu expérimentalement vérifier sur coupes l'action lipolytique de l'épithélium pulmonaire sur l'huile injectée à des lapins.

II. ÉTUDE DE LA RESPIRATION PÉRIODIQUE

Avec le Prof. L. Ambard et Mme Krougliakoff-Blanc nous avons étudié en clinique et expérimentalement les variations de la respiration périodique et le phénomène du Cheyne-Stokes. Les conclusions de ces recherches résumées dans la thèse de notre élève sont les suivantes:

1º La respiration de Cheyne-Stokes à l'état typique paraît en général impossible à reproduire chez la plupart des animaux, par quelque artifice que ce soit, comme la polypnée artificielle, les intoxications diverses et les sections nerveuses. Dans ces cas on n'obtient que des respirations bi- ou tricouplées avec phases d'apnée intercalaires. Ce n'est que chez le chien qu'on a pu réaliser, par la décérébration, le crescendo et le decrescendo avec phase d'apnée, caractéristique du Cheyne-Stokes typique.

2º Chez l'homme, le Cheyne-Stokes peut s'observer avec sa forme typique, dans un état de santé parfait, soit au cours de séjours aux hautes altitudes, soit après une polypnée volontaire exécutée même dans la plaine.

Ce Cheyne-Stokes a tous les caractères du Cheyne-Stokes pathologique.

3º Chez les malades, le Cheyne-Stokes paraît causé le plus souvent par des troubles circulatoires évoluant progressivement et retentissant sur le cerveau. Il s'observe surtout dans certaines phases de l'asystolie. Il paraît sans rapport étiologique avec l'urémie, dont certains auteurs ont voulu en faire une cause étiologique importante.

4º Le pronostic du Cheyne-Stokes est difficile à établir en lui-même. Un Cheyne-Stokes même accusé peut disparaître si l'on remédie au trouble circulatoire qui le cause. Mais il est néanmoins certain qu'un Cheyne-Stokes à grande pauses respiratoires est d'un pronostic très grave.

5º La pathogénie de la périodicité respiratoire du Cheyne-Stokes semble se résumer dans la notion suivante. Les centres nerveux

ont normalement une activité fonctionnelle périodique. Le syndrome du Cheyne-Stokes n'en est qu'une exagération causée par un trouble de nutrition des éléments cellulaires du cerveau.

6º Quant à localiser ce trouble de nutrition soit dans le bulbe, soit dans le cortex, rien ne nous permet actuellement de formuler une opinion à ce sujet.

III. ÉTUDE DE LA TUBERCULOSE DU NOURRISSON

Nous avons repris en 1921 sur la demande et sous la direction du Prof. R. Debré l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose pulmonaire du nourrisson, dont l'étude clinique a été faite surtout par R. Debré et ses collaborateurs et par Ribadeau-Dumas.

Nous avons pu constater, pour la première fois croyons-nous, une différence histologique très nette entre la phase antéallergique et la phase allergique de la tuberculose. En effet le chancre d'inoculation pulmonaire se caractérise par la réaction fibroblastique d'une part, l'absence de lymphocytes d'autre part.

La pénétration de bacilles dans le poumon y provoque une alvéolite desquamative, puis proliférante dans une succession qui ne se distingue en rien de l'alvéolite pneumonique classique. Mais bientôt, sous l'influence de la toxine du bacille les cellules épithéliales et endothéliales sont détruites et le fibroblaste du tissu conjonctif adjacent les remplace par une prolifération qui est fréquemment du type épithéloïde et aboutit le plus souvent assez rapidement à une limitation du foyer infectieux en l'entourant d'une capsule fibreuse ou scléreuse. Le tubercule de ce stade ou tubercule du chancre pulmonaire est un tubercule épithéloïde d'origine purement histocytaire, comme le chancre syphilitique est un plasmocytome d'origine purement histiocytaire. Les éléments de défense sanguins n'interviennent que tout à fait accessoirement.

Si, par contre, la résistance de l'organisme s'effondre soit immédiatement après le chancre d'inoculation par infection massive ou surinfections rapides, soit plus tard, la prolifération du tissu conjonctif ne se retrouve plus ; la défense histiogène fait place à une défense sanguine, la réaction locale à une réaction générale. Dans cette deuxième phase de la tuberculose on constate toujours une exsudation séreuse importante au niveau des foyers secondaires et un afflux de lymphocytes très abondant. Les tubercules sont du type lymphomateux et les réactions propres du tissu local disparaissent sous l'intensité de la diapédèse plasmatique et leucocytaire. La caséification peut se faire sur une étendue bien plus grande et ses limites sont irrégulières parce qu'elles ne sont pas marquées par une bande de sclérose dense et continue.

Nous n'avons fait qu'ébaucher les stades ultérieurs de l'évolution histo-physiologique de la tuberculose pulmonaire et nous nous sommes efforcés de mettre en parallèle les constatations cliniques, biologiques (Pirquet) et anatomiques. Il ne nous a cependant pas encore été possible de déterminer la traduction histo-physiologique au niveau du poumon des variations de la réaction cutanée à la tuberculine.

IV. ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION ET DE LA GUÉRISON DE GOMMES GÉANTES SYPHILITIQUES DU POUMON

L'observation que nous avons publiée était d'autant plus intéressante qu'elle nous a permis de suivre du point de vue clinique et radiologique toute l'évolution de trois grosses gommes du poumon droit. Ce sont là des images que le praticien n'a qu'exceptionnellement l'occasion de voir, car de toutes les modalités de syphilis pulmonaire la gommeuse pure est certainement celle qui se constate le moins aisément.

De plus, comme le malade est demeuré sous notre surveillance jusqu'à sa guérison, nous avons pu renouveler les radiographies. Elles permettent de jalonner les étapes qui marquent la disparition progressive de la lésion ; elles revêtent ainsi un intérêt majeur.

Enfin, ce cas montre une fois de plus la grosse difficulté du diagnostic clinique de la syphilis pulmonaire. Le tableau a été celui d'une broncho-pneumonie banale ; c'est la persistance des symptômes aigus de condensation qui a obligé à de nouvelles investigations au bout desquelles s'est révélé le diagnostic de syphilis.

Observation. — Mor..., 62 ans, boucher, avait toujours été bien portant lorsqu'il présenta, fin octobre 1931, un point de côté violent au niveau du sein droit. Peu après, élévation de la température avec quelques crachats muco-purulents.

Grand fumeur, il niait tout éthylisme et tout antécédent vénérien. Sa femme était saine, de même que ses enfants et ses petits-enfants. Il avait au surplus travaillé sans encombre et supporté les fatigues et les privations de la guerre sans dommage apparent pour sa santé.

A l'examen, le 2 novembre 1931, nous sommes devant un sujet fort en couleurs, toussant, très gêné dans sa respiration par la douleur persistante de l'hémithorax droit. Yeux un peu injectés ; langue sèche et brillante sur les bords.

Matité de la base du poumon droit, remontant assez haut et atteignant en avant la zone mamelonnaire. Vibrations vocales bien perçues dans les mêmes limites. Souffle tubaire à la base, en arrière et dans le creux axillaire. Beaucoup de frottements superficiels surajoutés, surtout près du mamelon. Cœur régulier, battant aux environs de 90 à 100. Foie débordant d'un travers de doigt le rebord costal, indolore à la pression. Rate mal perceptible. Urines sans sucre ni albumine, foncées, émises aux environs d'un litre par jour. Fièvre entre 38° et 39°. Tension artérielle 11-7 (Vaquez-Laubry).

Le traitement habituel des infections aiguës du poumon (enveloppements, digitaline, coramine), associé à des piqûres de quinine-uréthane, ne modifia pas grandement les choses. La fièvre et le pouls se maintinrent jusqu'au 13, avec atteinte identique de l'état général. Par contre, le point de côté diminua de violence pour finalement se dissiper.

Les 14 et 15, la température baisse à 38°8 et 37°3, le pouls à 80, avec une amorce de diurèse à 1.500 et à 1.300 gr.

Mais dès le 16, nouvelle poussée fébrile grâce à laquelle la fièvre oscilla aux environs de 38° jusqu'au 28 novembre, avec pouls vers 90. Urines en diminution, de 700 à 1.000 gr. jusqu'au 28, puis de 1.300 à 1.500 gr. à nouveau, chargées en sels, mais sans albumine.

Mêmes signes à se moment à l'examen des poumons, et recrudescence de la toux et des crachats, devenus brun-rougeâtre ; flore banale habituelle, avec surtout streptocoques et pneumocoques. Lavements créosotés matin et soir. De plus, fait important, réapparition de la douleur du côté droit, moindre il est vrai, mais qui aux yeux du malade se montre cependant le symptôme émergent. Néanmoins, durant la seconde quinzaine de novembre, la matité et le souffle diminuèrent nettement d'intensité, sans toutefois donner l'impression d'aller à résolution définitive, car persistaient les phénomènes généraux. A telle enseigne que le 30 la fièvre monta à 39°2 et le pouls à 104. Un examen radiologique s'imposait dans ces conditions.

Le 24 novembre on vit, étalées dans les lobes moyen et inférieur du poumon droit, trois ombres allongées et à contours nets. L'une siégeait près du hile ; la seconde longeait la paroi externe ; la troisième coiffait l'hémidiaphragme droit sans s'en différencier. En outre deux traînées interscissurales à la hauteur du hile, larges adhérences dans le sinus costo-diaphragmatique droit et adhérences entre la plèvre et le péricarde du même côté. Rien d'anormal au poumon opposé ni aux autres organes thoraciques.

L'interprétation de ces faits était délicate, si bien que divers médecins parmi les plus compétents, émirent des avis opposés. De nouvelles recherches furent donc pratiquées. Les unes dans l'idée de suppuration : : 11.700 leucocytes avec 76 pour 100 polynucléaires et 5 pour 100 éosinophiles ; hémoculture stérile après huit jours ; examen bactériologique des crachats analogue au précédent. Les autres en vue d'une syphilis éventuelle, malgré l'absence de tous anamnestiques et de tous signes actuels (pas d'Argyll notamment) : le Bordet-Wassermann se montre fortement positif. Il devenait logique de penser à des gommes. du poumon. Mais, celles-ci étant à juste titre reconnues pour exceptionnelles, le diagnostic n'osait s'y risquer sans réserves.

Ajoutons qu'une exploration au niveau de la zone malade, près de la région axillaire, n'avait ramené qu'un sang épais et foncé sans intérêt cytologique. Cette ponction fut mal supportée : dès l'apparition des premières gouttes de sang au chas de l'aiguille enfoncée d'environ cinq centimètres, le malade devint d'un seul coup complètement cyanotique, cracha quelques filets de sang noir et spumeux, puis cessa de respirer, avec pouls imperceptible. De fortes doses de caféine intraveineuse et de l'adrénaline intra-cardiaque (3 cmc. de la solution au 1/1000) furent nécessaires pour ranimer le patient.

Nous essayâmes tout d'abord un traitement ioduré, souvent préconisé contre les gommes. Pour frapper fort, nous avons eu recours au procédé qui consiste à diluer dans un litre d'eau d'Evian 20 gr. d'iodure de potassium et à le faire prendre par verres dans les vingt-quatre heures ; cette dose est souvent mieux supportée que des doses plus faibles à condition que le malade soit au régime lacté pur. Deux tentatives, pratiquées le 3 puis le 5 décembre, ne donnèrent pas de résultat : les signes locaux demeurèrent ce qu'ils étaient auparavant Une radiographie du 15 décembre se montra analogue à la première.

L'état général ne varia guère non plus. Toutefois la fièvre, à 39°4 le 30 novembre, à 38°9 le 3 décembre, à 38° le 9 décembre, disparut à partir du 14 ; elle avait d'ailleurs coïncidé avec des suppurations aseptiques au niveau de piqûres de quinine-uréthane, guéries après incisions. Pouls à 80. L'ensemble n'en était pas moins peu satisfaisant et pouvant être considéré comme assez précaire.

L'échec d'une première modalité de traitement antisyphilitique suscita de la part du malade et de la famille de telles objections à une reprise que nous ne pûmes pas réintervenir avant le 22 décembre. A partir de ce jour-là fut

instituée une cure arsénico-mercurielle. Deux piqûres de novar de 0,15, trois de 0,30, deux de 0,45, une de 0,60 gr. espacées de deux en deux jours ; les jours intermédiaires, mercure sous forme de suppositoires de 0,04 centigr. (suppargyres).

Ici le succès se manifesta rapide et brillant.

Tout d'abord ce fut la respiration qui devint plus libre ; puis la toux et les crachats diminuèrent beaucoup. Les signes locaux disparurent comme au décours d'une pneumonie ; au bout de quinze jours, il n'y avait plus ni matité ni souffle.

La troisième radiographie montre combien les masses avaient déjà perdu de leur volume le 11 janvier. Elles devaient continuer à se dissiper ; une dernière radiographie du 24 mars n'en laisse plus voir trace. Le foie subit aussi les effets du traitement ; il regressa jusqu'aux fausses côtes.

Quant à l'état général, il se modifia si heureusement que le malade gagna 3 kilogr. durant les 15 premiers jours du traitement. Fin janvier, c'était l'impression d'une complète guérison. A remarquer que la tension artérielle avait remonté à 13-8. Le tout se consolide dans l'avenir sans aucun incident.

Cette observation offre un double intérêt : elle fournit un exemple de gommes des poumons isolées ; elle permet de suivre l'évolution radiologique des lésions jusqu'à la guérison.

La rareté du poumon gommeux a été affirmée par nombre d'auteurs, Bériel, Letulle, de Jong, etc. On le considère comme d'ordinaire associé à d'autres lésions viscérales analogues. Nous n'avons rien noté dans ce sens, à part une rétrocession du foie sous l'influence du traitement spécifique ; c'est trop peu pour conclure.

On ne saurait voir ici un processus aigu greffé sur un processus chronique de syphilis scléreuse. Les poumons étaient radiologiquement normaux hors des zones gommeuses.

Cependant, les signes cliniques ont été, surtout au début, ceux d'une hépatisation, matité, souffle tubaire, etc. Il s'est peut-être agi d'un processus de bronchopneumonie syphilitique avec caséification ultérieure ; mais on sait combien ce point a théoriquement donné lieu à discussions. Nous n'apportons aucun document valable à cet égard ; la première plaque fut prise un mois après le début de la maladie, alors que les symptômes de condensation se montraient déjà atténués.

Beaucoup d'auteurs, en décrivant les gommes du poumon, parlent de noyaux à contours irréguliers et sinueux. Il n'en était pas ainsi dans notre fait, où les néoformations avaient des contours vraiment géométriques. Elles siégeaient, comme presque toujours, en plein parenchyme, faisant contraste avec les portions saines voisines.

L'existence n'en pouvait, bien entendu, être reconnue que par les rayons ; elles ne donnent, en effet, de symptômes cliniques qu'à condition d'être excavées. Mais encore surgissaient de réelles difficultés, puisque les plaques, soumises à des personnalités des plus autorisées, furent interprétées différemment. Les notions de kystes hydatiques ou de kystes d'autre nature furent invoquées. Celle de tumeurs bénignes manquait d'assises suffisantes. Tumeurs malignes? Primitive, une néoplasie n'affecte pas de foyers multiples ; on ne dé-

celait par ailleurs nulle part de lésion qui eût permis de parler de métastases. Ou bien n'était-ce pas un processus en voie de suppuration qui évoluait, trois gros abcès se dessinant au milieu d'un cortège fébrile? L'hypothèse de gommes fut également envisagée ; mais il faut bien dire qu'elle ne prit corps que le jour où fut vérifié le Bordet-Wassermann positif. Nous avions donc affaire à trois de ces gommes géantes analogues à celle d'une observation bien connue de Letulle.

Nous n'avons pas trouvé de cas où la radiologie ait suivi l'évolution régressive de pareilles lésions. Nous avons réussi à y parvenir, et c'est peut-être là le point le plus curieux dans notre cas. L'amélioration a pu, pour ainsi dire, être prise sur le fait.

La résorption des gommes s'est réalisée rapidement sous l'influence du mercure et de l'arsenic et cela jusqu'à *restitutio ad integrum.* En vingt jours fut déjà obtenu un résultat des plus appréciables. A signaler par contre que l'iodure, volontiers préconisé contre les gommes, est demeuré ici sans effet malgré les hautes doses ingérées.

V. LES FORMES PLEURALES DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

Plusieurs travaux ont insisté ces dernières années sur la participation de la plèvre au processus granulomateux.

Cliniquement, les épanchements se présentent sous deux modalités. Ou bien ils évoluent chez des sujets à granulomatose avérée et se bornent à ajouter un élément au tableau d'ensemble. Ou bien ils font partie des symptômes d'installation de la maladie, s'observant à une période où le diagnostic n'est pas encore établi ou reste tout au moins douteux ; ils revêtent dès lors un intérêt majeur. Nous n'envisagerons que cette seconde catégorie.

1° — Les faits d'interprétation la plus délicate sont à coup sûr ceux où le malade se présente comme atteint de pleurésie, sans signes associés ou sans signes assez spécifiques pour orienter le clinicien. On pourrait parler de type pleural de la granulomatose. Il va de soi que d'ordinaire l'on commence alors par incriminer la bacillose, ainsi qu'en témoignent nombre d'observations.

Nous avons publié un cas tout à fait caractéristique, ci-dessous résumé :

Mad. G..., trente et un ans, aperçut en décembre 1923 au-dessus du sein gauche une petite tumeur peu saillante, dure et indolore. Cinq séances de radiothérapie en eurent raison, sans qu'un diagnostic eût été porté.

Au début d'avril 1924, fatigue, dyspnée d'effort, fièvre à 38°, pouls à 120. L'état persiste sans modifications lorsque nous voyons la malade le 22 avril A ce moment, double épanchement pleural séro-fibrineux, à lymphocytes. On pense à un épanchement bilatéral tuberculeux.

Durant les quinze jours suivants, on essaie de lutter contre la dyspnée par des ponctions pleurales, suivies ou non d'insufflations d'azote. Le liquide se reproduit aussitôt après chaque ponction.

Dans le courant de mai, la dyspnée s'aggrave et s'accompagne de cyanose au niveau de la face. La toux, jusqu'alors modérée, devient plus fréquente. Le diagnostic de tuberculose pleurale commence à paraître très douteux. On reprend l'examen radioscopique, en se rappelant que l'obscurité de la moitié inférieure du poumon droit était apparue plus dense et homogène près du hile. Au nouvel examen, cette ombre médiane est plus nette encore ; elle pousse un prolongement vers la région sous-claviculaire gauche. On évoque dès lors l'idée de néoplasie pulmonaire ou médiastinale, mais sans encore oser l'affirmer. L'état général s'affaiblit. Aux phénomènes précédents s'ajoute une douleur rétro-sternale. Bientôt, à la radioscopie, l'ombre précédente pointe vers le haut entre les deux poumons. C'est définitivement à la notion de tumeur du médiastin que l'on est conduit à s'arrêter.

Durant le mois de juin, élaboration complète du syndrome médiastinal : œdème de la face et du cou, cyanose progressive de la partie supérieure du corps, douleurs thoraciques antérieures, etc. Fièvre autour de 38° ; pouls de 100 à 120. On vide par moments les deux plèvres de leur trop-plein.

Vers le milieu de juin, ganglion dur, mobile et indolore à l'aisselle gauche. Sa biopsie apprend que le tissu normal en est remplacé par des éléments polymorphes où se distinguent des cellules lymphocytaires, de gros mononucléaires, des cellules de Sternberg à plusieurs noyaux volumineux et clairs ; en certaines zones prolifération du tissu réticulaire qui a remplacé l'aspect folliculaire habituel. Le diagnostic de granulomatose ganglionnaire s'impose.

L'examen du sang donne : 4.600.000 hématies ; 75 % d'hémoglobine ; 22.000 leucocytes dont 92 % polynucléaires, le reste étant composé de formes uninucléées diverses.

La malade succombe le 9 juillet dans un état marastique, avec exagération de tous les accidents relatés plus haut. Elle avait subi 18 ponctions évacuatrices des plèvres.

A l'autopsie le médiastin, les poumons et le péricarde forment un bloc blanchâtre et très dur, qui s'est infiltré dans le myocarde, le sternum, les trois premières vertèbres dorsales. Les ganglions hilaires, le diaphragme droit et le partie supérieure du foie sont aussi envahis par la tumeur. Dans les deux plèvres liquide avec masses fibrineuses en dépôts épais. Dans les zones corticales des poumons traînées blanc-jaunâtre.

La coupe de la tumeur permet de constater un tissu granulomateux composé en majeure partie de petites cellules rondes à noyaux condensés et de grosses cellules éparses, allongées à noyaux clairs, le plus souvent nucléolés. Ni cellules plurinucléées, ni éosinophiles poly- ou mononucléaires. Au niveau du foie l'infiltration contient des cellules plurinucléées de Sternberg, lesquelles sont volumineuses. Lésions analogues aux premières dans les ganglions trachéo-bronchiques, les plèvres, le myocarde, dans la rate qui à l'œil nu ne semblait pas atteinte, dans le sternum et les vertèbres dorsales.

Le diagnostic de lymphogranulomatose avait été porté pendant la vie grâce aux cellules de Sternberg du ganglion axillaire biopsié ; ces cellules de Sternberg se sont retrouvées après la mort dans le foie, les autres organes intéressés ayant été envahis par des cellules en majorité du type uninucléé, à certains endroits par des cellules plus ou moins polymorphes.

En somme, double épanchement pleural faisant penser à de la tuberculose ; persistance des symptômes fonctionnels malgré les ponctions ; signes de compression médiastinale dominant peu à peu la situation ; enfin adénopathie axillaire dont la biopsie établit le diagnostic.

Pour reconnaître la nature granulomateuse des pleurésies en cause, on s'appuiera sur deux ordres de constatations. D'une part,

reproduction abondante et rapide du liquide après ponction et cela quel que soit le nombre de ponctions ; pareil phénomène peut s'observer, il est vrai, au cours de la tuberculose pleurale, mais il ne s'y prolonge pas. D'autre part, persistance ou aggravation des signes fonctionnels, toux, douleur, dyspnée, cyanose, etc., quelle que soit la quantité de liquide soustraite ; s'il est avéré que beaucoup de ces symptômes sont d'origine pulmonaire et non pleurale, il n'en demeure pas moins que, dans les observations auxquelles nous faisons ici allusion, seuls se perçoivent objectivement des symptômes pleuraux.

Ajoutons que maintes fois évoluent déjà des accidents fonctionnels rattachables à la granulomatose, tels le prurit ; que maintes fois aussi l'atteinte de l'état général est des plus appréciables. Il y a là des données auxquelles il serait regrettable de ne pas accorder l'importance qu'elles comportent.

2° — Dans une deuxième catégorie, les pleurésies granulomateuses se développent chez des malades porteurs d'adénopathies multiples ou isolées, fortes ou discrètes. Il s'agit d'une forme adéno-pleurale de la granulomatose.

Laubry, Marchal et Liège ont publié l'histoire détaillée d'un homme, porteur d'une adénite axillaire gauche, chez lequel se développa un épanchement. Les ganglions se généralisèrent bientôt au cou, au médiastin, etc., tandis que l'état général allait en s'aggravant.

Le fait de Pierre Pruvost et Didier Hesse est très représentatif de la forme adéno-pleurale. Début par des adénites cervicales et axillaires. Ensuite pleurésie récidivante qui domine le tableau clinique et lui imprime une note particulière.

L'observation VIII de la thèse de Tassovatz, faite sous notre inspiration, a trait à un fait de même ordre ; grosses adénopathies diffuses se compliquant d'un épanchement pleural gauche abondant, qui rendait impossible l'exploration du poumon sous-jacent ; à l'autopsie 2.500 grammes de liquide séro-purulent dans la plèvre et infiltration granulomateuse du poumon.

Quelques auteurs ont vu dans les adénopathies associées à l'épanchement une preuve qui les autorisait à incriminer la tuberculose. L'expérience démontre cependant qu'il est rare de rencontrer un pleurétique banal porteur de ganglions récents. Les ganglions à peu près contemporains de la pleurésie doivent, à notre avis, orienter bien plutôt vers l'idée de granulomatose ; ils commandent l'examen du sang et la biopsie.

Une semblable association peut, bien entendu, se retrouver dans d'autres circonstances, au cours d'une généralisation néoplasique par exemple. Mais on est alors presque toujours en face d'états chroniques qui contrastent avec l'évolution récente de la granulomatose que nous envisageons. Le même syndrome adéno-pleural se manifeste volontiers aussi au cours d'une granulomatose ancienne ; elle s'entoure alors d'un cortège de signes assez spéciaux pour ne plus guère donner le change.

3° — Il existe enfin des granulomatoses dans les premières étapes desquelles se dégage un syndrome spléno-pleural.

L'observation suivante en fournit un exemple bien net (obs. VII de la thèse de Tassovatz).

Le malade dont il s'agit est un homme de quarante ans, qui présenta les premières atteintes de son affection vers le mois d'octobre 1926. A cette époque, il se plaignit de fatigabilité rapide, d'un état de nervosité croissante et d'une lassitude qui l'empêchaient d'accomplir la moindre des obligations inhérentes à sa charge. L'appétit avait complètement disparu ; le plus souvent le malade ne trouvait la nuit que de rares instants de sommeil véritable. Il consulta un médecin, dont l'examen fut complètement négatif et ne révéla qu'une très légère diminution du taux des hématies et de l'hémoglobine. La radiologie des poumons et de l'intestin ne décela rien d'anormal. Impossible en somme à ce moment d'attribuer l'asthénie croissante du malade à une cause déterminée. Echec de tous les traitements symptomatiques, reconstituants, séjour dans le Midi et les Alpes, etc.

Vers le mois de mars 1927, apparition de troubles abdominaux d'un caractère un peu particulier : constipation durant souvent jusqu'à dix jours ; douleurs parfois vagues, parfois sous forme de lancements ou de broiements, siégeant en général à la partie supérieure de l'abdomen. L'examen du ventre permettant de délimiter avec netteté les contours du gros intestin dans toute l'étendue du cadre colique, le diagnostic de spasmes de gros intestin parut alors le plus probable ; mais les divers traitements institués (belladone, régime, etc.) restèrent sans résultat.

Au début d'avril un des nombreux médecins consultés par le malade observa dans le flanc gauche une masse résistante et de forme arrondie, dépassant légèrement le rebord costal, peu mobile et peu douloureuse. Plusieurs examens hématologiques, à la suite de cette constatation, montrèrent une anémie légère avec hyperleucocytose de 18.000 et prédominance de polynucléaires (80 %). Pas d'éosionophilie ; un peu de myélocytose. On parla à ce moment de splénomégalie infectieuse, d'anémie pernicieuse au début, de leucémie atypique.

En dépit de l'imprécision du diagnostic, on dirigea le malade sur Strasbourg en vue de le soumettre à un traitement radiothérapique. Nous le voyons le 7 mai. Il est dans un état de maigreur très marquée ; ses téguments et ses muqueuses sont assez pâles. Disséminées sur le corps, nombreuses traces de grattage, témoin d'un prurit intense et généralisé. Pas d'œdème, ni d'ictère. Les ganglions de l'aine sont très légèrement hypertrophiés, indolores et sans induration ; en somme, rien que de banal. Pas d'augmentation de volume des ganglions des aisselles et du cou. L'abdomen est un peu ballonné ; la température est de 37°6, avec 84 pulsations.

A l'examen du thorax, intégrité des champs pulmonaires, sauf une très faible diminution de la respiration à la base gauche. Le cœur a des battements normaux et réguliers. A l'auscultation de la région médiastinale, aucun signe pathognomonique d'adénopathie trachéo-bronchique. A la palpation de l'abdomen, pas de région douloureuse. Mais au niveau du flanc gauche tumeur arrondie et résistante, peu mobile, dépassant d'environ 4 travers de doigt le rebord costal et correspondant à une zone de matité qui remonte à 8 centimètres dans la direction du creux axillaire. La tumeur paraît donc constituée par une splénomégalie assez forte.

L'examen des autres appareils (appareils rénal, génital, système nerveux, etc.) n'offre aucune particularité digne de remarque.

A l'examen radiologique, augmentation de volume de l'ombre splénique et petit épanchement au niveau de la plèvre gauche ; limitation de l'excursion du diaphragme du même côté. Rien au niveau du reste des champs pulmonaires ni au niveau du cœur. Pas d'augmentation de volume des ganglions médiastinaux.

En définitive, splénomégalie avec léger épanchement pleural gauche ; diaphragme gauche peu mobile avec adhérences périspléniques vraisemblables. De plus, atteinte sérieuse de l'état général et prurit accusé. A l'examen hématologique, 4.000.000 d'hématies et 20.000 leucocytes, dont 89 % polynucléaires. Pas d'éosinophiles.

Ce syndrome spléno-pleural, associé au prurit, conduit au diagnostic de granulomatose. La température oscillait entre 37°5 et 38°5, le pouls entre 100 et 110 ; la diurèse se maintenait entre 1.200 et 1.500 grammes. A notre tour,

nous proposâmes un traitement radiothérapique. Mais la faiblesse du malade en empêcha l'application immédiate.

Vers le 15 mai, apparition de douleurs abdominales très violentes par crises réitérées dans la journée, aiguës et pénibles, laissant le malade dans un état de véritable anéantissement. Elles ont toute l'apparence de douleurs solaires. Rien ne parvient à les soulager, encore moins à les supprimer. Les antinervins, les opiacés sont successivement essayés sans aucun succès. Le prurit augmente et l'anémie s'aggrave. Le sang tombe à 2.800.000 globules rouges, avec 21.000 globules blancs dont 83 % polynucléaires, 5 % myélocytes, 2 % monocytes et 10 % lymphocytes. La constipation devient de plus en plus opiniâtre ; elle est presque impossible à vaincre. Pas de tuméfactions dans les ganglions des groupes superficiels. Par contre, lorsque l'absence de crises permet la palpation abdominale profonde, on aperçoit l'existence de masses ganglionnaires au niveau des chaînes paravertébrales.

Le 21 mai, applications radiothérapiques à courtes longueurs d'onde sur la rate et les ganglions prévertébraux. Après cinq séances, sédation très notable des douleurs abdominales et espacement des crises. Toutefois, les globules rouges diminuent de plus en plus à mesure qu'on intensifie le traitement radiothérapique ; il est impossible d'atteindre les doses que l'on s'était proposé.

Fin mai, le malade quitte Strasbourg et nous le perdons de vue. Il est suivi par des médecins qui, n'acceptant pas le diagnostic de granulomatose, sont amenés à conseiller l'exérèse de la rate, l'intervention devant avoir lieu après amélioration de l'état général. Mais celui-ci ne répond à aucune des thérapeutiques mises en œuvre, arsenicaux, strychnine, iodures, etc.

Devant cet échec, on décide la biopsie d'un ganglion de l'aine hypertrophié entre temps. Elle met en évidence les lésions caractéristiques de la maladie de Hodgkin : très nombreuses cellules de Sternberg, prolifération intense et diffuse de petites cellules rondes à protoplasma réduit et à noyaux moyennement condensé.

Le patient revient nous voir au début de juillet. Sa situation s'est aggravée ; il est en pleine cachexie. Les douleurs ont maintenant l'allure franche de douleurs par compression solaire ; elles sont devenues continues. Le ventre, ballonné et dur, avec légère matité dans les flancs, présente une tumeur splénique de plus en plus nette, rénitente et très peu mobile. La matité de la rate descend jusqu'à la région sous-ombilicale. De plus il y a maintenant tuméfaction plus ou moins importante, mais notable, de tous les ganglions superficiels, inguinaux, axillaires et cervicaux.

L'épanchement pleural gauche s'est développé et remonte à l'épine de l'omoplate. Par la ponction, on retire facilement le 20 juillet 1.100 grammes d'un liquide rougeâtre qui contient de nombreuses hématies, quelques polynucléaires et en abondance de grosses cellules volumineuses, en général assez irrégulières, à petits noyaux condensés. Au niveau du poumon droit, on constate une légère congestion des bases. Cœur rapide et régulier, sans souffles aux orifices. Un peu d'œdème malléolaire bilatéral et légère teinte cyanotique des téguments. Dyspnée permanente ; le patient arrive à peine à se mobiliser dans son lit. Obnubilation cérébrale. Grattage continu jour et nuit. L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.300.000
Globules blancs	18.000
Polynucléaires	74 %.
Lymphocytes	8 %
Monocytes	18

Le liquide pleural se reforme en peu de jours ; mais le malade, de plus en plus cachectique, se refuse à une nouvelle ponction malgré la dyspnée dont il souffre.

Dans les derniers jours de juillet, la température s'élève peu à peu à 39°. Au syndrome pleural primitif s'associent un épanchement droit et de l'ascite. Etat marastique. Le malade succombe le 2 août au milieu de troubles psychiques à type confusionnel, en proie à une dyspnée intense et à des douleurs solaires atroces.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, sujet chez lequel on n'avait pas porté de diagnostic précis avant notre examen, quoique divers signes fussent en faveur de la granulomatose. Nous notâmes à la fois un épanchement et une grosse rate ; l'explication la plus plausible de cette concomitance nous parut être la granulomatose, ultérieurement démontrée à l'aide d'une biopsie.

On n'a pas assez parlé, nous semble-t-il, de l'importance qui s'attache à la découverte d'une splénomégalie chez un pleurétique ou inversement d'une pleurésie chez un splénomégalique. Pour peu que l'on soit familiarisé avec la granulomatose, celle-ci se présente la première à l'esprit. C'est surtout dans les phases initiales que se marque l'intérêt diagnostique de l'association d'un symptôme viscéral essentiel de la maladie avec une localisation séreuse qui s'y trouve assez souvent relatée.

Sans doute d'autres états sont-ils susceptibles d'engendrer un syndrome spléno-pleural. Ainsi avons-nous observé récemment une pleurésie tuberculeuse chez un paludéen splénomégalique. On sait que la splénomégalie leucémique peut se compliquer d'une pleurésie de même nature. Nul doute qu'on ne réussisse à multiplier les exemples. Mais ils s'appliquent presque tous à des états où, sans parler des antécédents, la rate est le siège d'une lésion chronique, ce qui les diffrencie du syndrome spléno-pleural subaigu propre à la granulomatose en voie d'extériorisation clinique.

Le syndrome spléno-pleural, contrairement aux précédents, n'incite guère à retenir la bacillose. La splénomégalie tuberculeuse d'ailleurs plutôt rare, apparaît en général à titre de manifestation primitive ou au contraire au cours d'une généralisation avérée. Une pleurésie tuberculeuse d'autre part ne retentit pas sur la rate. Plus encore qu'un épanchement avec adénopathie, un épanchement avec splénomégalie doit donc faire pencher la balance vers la granulomatose. A peine est-il besoin d'ajouter l'intérêt que revêtent la recherche des bacilles de Koch et les inoculations au cobaye.

En isolant les syndromes que nous venons d'exposer, nous ne voulons pas dire, — nous l'avons laissé entendre plus haut, — que les manifestations pleurales soient toujours autonomes. Au contraire cachent-elles d'ordinaire des accidents pulmonaires, auxquels elles sont consécutives et dont elles deviennent contemporaines. Mais cliniquement elles sont maintes fois seules à s'objectiver. Les épanchements granulomateux se distinguent par là de la pleuro-tuberculose primitive habituelle.

Il peut arriver que les lésions pulmonaires transpercent à travers les syndromes pleuraux. Ainsi, dans un cas personnel (obs. VI de la thèse de Tassovatz), la coïncidence d'accidents pleuro-pulmonaires ne faisant pas leur preuve par ailleurs, avec une grosse rate nous a fait porter le diagnostic de granulomatose avant qu'aucun ganglion ne fut décelable.

Mlle O....., trente-quatre ans, nous est envoyée pour expertise à la Clinique Médicale A. Depuis quelques mois elle souffre de dyspnée, de douleurs thoraciques gauches, de toux sans expectoration.

Malade fatiguée, pâle, fébricitante. Dyspnée d'effort ; tachycardie.

A l'examen du thorax, signes d'épanchement au niveau du tiers inférieur du poumon gauche. Au-dessus zone de râles sous-crépitants. La radioscopie montre une infiltration parenchymateuse avec liquide dans la plèvre.

Splénomégalie ; la rate déborde le rebord costal de trois travers de doigt. Globules blancs : 18.000, dont 80 % polynucléaires ; pas d'éosinophilie.

La biopsie d'un ganglion apparu ultérieurement à l'aisselle gauche fit voir des cellules de Sternberg.

La cytologie pleurale n'aide pas, sauf exceptions, au diagnostic des états pleuraux granulomateux. La lymphocytose paraît la formule la plus fréquente (T. Vasiliu et I. Goïa, Laubry, Marchal et Liège ; Pruvost et Didier Hesse, etc.) ; interprétée selon les données classiques, elle risque d'appuyer à faux le diagnostic de bacillose. Encore faut-il être prudent avant de parler de lymphocytes. On prend parfois pour tels des éléments d'origine endothéliale, histiomoncytaire etc. de forme arrondie et à noyau pycnotique condensé, altérés par leur suspension dans une masse liquidienne. Les polynucléaires, les autres formes leucocytaires signalées çà et là, les hématies n'autorisent aucune conclusion en faveur de la granulomatose.

Mentionnons que les faits de pleurésie hémorragique, purulente (infection secondaire), chyliforme ne peuvent, par leur imprévu, que compliquer le diagnostic étiologique de l'épanchement. Mais on ne les rencontre guère au début de l'affection.

En conclusion, la granulomatose doit aujourd'hui occuper sa place parmi les affections susceptibles de provoquer des réactions pleurales séro-fibrineuses primitives; il convient de ne pas l'oublier chaque fois qu'un épanchement pleural ne peut être légitimement rapporté à l'une ou l'autre des causes classiquement reconnues. La présence de ganglions récents et surtout celle d'une splénomégalie constituent des arguments importants pour la granulomatose ; le médecin ne doit pas négliger de les rechercher en face d'une pleurésie dont l'origine lui paraît devoir être sujette à discussion.

VI. CANCER PLEUROPULMONAIRE PRIMITIF

a) CANCER PULMONAIRE PRIMITIF A FORME HÉMORRAGIQUE

Ce cas constitue un exemple typique de la forme hémorragique de la maladie et met bien en lumière les difficultés du diagnostic.

Mme Rim..., vingt-sept ans, mariée depuis quatre ans et mère d'un garçon de un an et demi, d'aspect un peu chétif, les cheveux blond-vénitien, vient nous consulter le 3 août 1925 pour des hémoptysies répétées et des douleurs thoraciques. Elle a déjà vu un grand nombre de médecins, qui ont porté des diagnostics différents, mais sans les avoir assis, semble-t-il, sur des données suffisamment précises.

Depuis plus d'un an elle crache tous les matins 20 à 30 c. c. de sang assez foncé, plus rarement rouge clair. Ces crachements se répètent parfois dans la journée. Il y a six mois en outre que sa température oscille entre 37° et et 38°5. Elle tousse légèrement, rejette des crachats muco-purulents et se plaint de souffrir dans la poitrine, quoique hors d'état d'accuser des localisations nettes. Elle est très gênée par une dyspnée pour ainsi dire incessante ; la respiration est courte et rapide ; tout mouvement provoque de l'essoufflement ; un récit un peu prolongé est suivi de quelques inspirations profondes.

Lors de l'examen, c'est cette dyspnée qui frappe tout d'abord. Le thorax est bien développé et allongé. Pas de signes particuliers à la percussion et à la palpation. A l'auscultation, rudesse respiratoire dans les deux poumons avec râles muqueux et sous-crépitants, le tout prédominant à gauche.

Le cœur est régulier et rapide ; premier bruit plus claqué que normalement et perception intermittente de frémissement, l'un et l'autre assez peu différenciés cependant pour que l'on soit autorisé à n'y voir autre chose que des phénomènes d'éréthisme. Tension : 14-8 au Riva-Rocci.

Urines et réflexes normaux.

Rejet de plusieurs crachats hémoptoïques, noirâtres, épais, recouverts de mucosités grisâtres et très malodorants. Outre des hématies et des polynucléaires, ils renferment de grandes cellules à protoplasma granuleux et à noyau foncé dont on ne peut dire qu'elles soient néoplasiques. Flore complexe : spirilles de type buccal, streptocoques hémolysants, pneumocoques. Pas de bacilles de Koch. Parfois rejet de sang pur ou de crachats sanguinolents.

A la radioscopie, infiltration prononcée de la base gauche, irrégulière et estompée vers le haut ; légère infiltration avec marbrures de la région sous-claviculaire gauche. Petite tache dans le sommet droit. Condensation bilatérale des deux hiles, très agrandis et *animés de battements*. Cœur de forme et de grandeur normales.

La situation dure sans changement pendant tout le mois d'août. Aussi la malade demande-t-elle à entrer dans notre service le 6 septembre pour examens plus complets, qui sont aussitôt poursuivis.

Les hémocultures se montrent négatives. Les bacilles de Koch font défaut et les crachats ne tuent pas le cobaye. Pas de cellules néoplasiques caractéristiques dans l'expectoration. La recherche des éléments mycosiques est infructueuse. Une injection intratrachéale de lipiodol ne permet pas de voir des déformations bronchiques. Pas de troubles plasmatiques ; temps de saignement et de coagulation normaux.

La malade retourne chez elle sans que nous ayons posé un diagnostic précis. Nous la revoyons en décembre.

A ce moment son état s'est aggravé ; mais on n'y relève pas de phénomènes nouveaux. Sa fièvre a persisté de façon constante et aux mêmes degrés. Elle a maigri et est très asthéniée. Les symptômes fonctionnels sont identiques. Pas de trêve dans les hémoptysies, dont les aspects demeurent ceux décrits plus haut ; la malade dit avoir eu tous les jours du sang dans son crachoir, la quantité ayant seule varié. L'expectoration est restée muco-purulente et est devenue de plus en plus abondante. La dyspnée s'est exagérée et est maintenant pénibles, même au repos. La toux, modérée lors du séjour à la clinique, s'est accentuée, ne laissant guère de répit ; elle est douloureuse, fatigante et déchire la poitrine ; elle ne cède à aucune thérapeutique et résiste même aux opiacés.

Les signes objectifs restent toujours vagues, à cette réserve près que dans ses deux tiers inférieurs le poumon gauche donne de la submatité. Pas d'exagération des vibrations, la malade n'ayant du reste qu'un timbre de voix assez grêle. A l'auscultation nombreux bruits adventices dans les deux poumons avec respiration rude. A part la submatité, en définitive aucun signe de localisation.

Pas de données nouvelles aux rayons.

Nous avons, à ce moment, l'impression franche que nous sommes en face d'un état incurable et à évolution dorénavant rapide.

L'idée de tumeur maligne est la plus logique ; mais nous n'en trouvons confirmation ni dans la radioscopie, qui montre une image presque analogue à la précédente, ni dans l'examen des crachats dépourvus de cellules spécifiques.

Rejetant toujours le diagnostic de tuberculose sous quelque modalité que ce soit, ainsi que celui de lésion mitrale, nous ne nous arrêtons pas davantage à la dilatation des bronches à forme hémoptoïque, mal compatible avec la marche rapidement aggravée de l'état général. Nous gardons de nouveau la malade à la clinique avec l'arrière-pensée que peut-être sont en cause des affections assez rares, telles que amibiase ou parasitisme sous une autre forme, et avec le scrupule de la priver chez elle de médications éventuellement efficaces. L'iodure dirigé contre la mycose, l'émétine contre l'amibiase, le traitement spécifique contre la syphilis témoignent vite de leur impuissance. De même l'auto- et l'hétérohémothérapie ; de même la vaccinothérapie (pneumo- et streptocoques). Le diagnostic de cancer pulmonaire devient de plus en plus probable.

Fin décembre, petite parésie fugace du côté droit avec aphasie, le tout ayant duré une heure. En janvier 1926, parésie gauche durable.

Cependant la toux et les hémoptysies continuent de plus en plus rebelles, tandis que les autres symptômes vont en s'accentuant. Seule la fièvre a baissé et la température se rapproche de la normale. La dyspnée fait place à de l'asphyxie ; la malade devient cyanotique, bouffie et œdématiée. Elle est en proie à une somnolence invincible et répond de moins en moins. C'est au milieu de cet ensemble marastique qu'elle meurt le 10 février 1926.

Autopsie. — *Poumon droit :* 650 grammes. On est immédiatement frappé par un large réseau blanchâtre de lymphangite cancéreuse des mieux dessinés, parsemé de petits éléments saillants, arrondis, miliaires ou submiliaires ; il est surtout développé à la face externe du poumon et dans le sillon interlobaire séparant les lobes moyen et inférieur. A la coupe, noyaux cancéreux très petits et difficiles à percevoir, à type granulique ; quelques-uns, en nombre réduit, atteignent ou dépassent 1 millimètre. Une tache ecchymotique large de 3 centimètres, qui s'étale à la face externe du lobe supérieur, est centrée par un noyau plus gros que les autres, ayant les dimensions d'une noisette ; au sommet apparaît une petite artère qui semble oblitérée par épaississement cancéreux de ses parois.

Poumon gauche : 780 grammes. Même lymphangite qu'à droite, mais moins serrée. En palpant la partie postérieure, on sent un gros bloc ferme dans l'intérieur du parenchyme. A la coupe ce dernier occupe la zone rétrohilaire du lobe inférieur sur toute sa hauteur, sauf quelques régions pulmonaires éparses conservées sous la plèvre ; il a la disposition d'une broncho-pneumonie pseudolobaire. Dans la partie adjacente du lobe supérieur second bloc gros comme une mandarine, excavé au centre. Ces foyers sont d'un rouge terne assez foncé ; parsemés de minimes taches jaunes et irrégulières, ils offrent des contours très flous, se délimitant plus par le palper que par la vue.

Plèvres. — Pas d'épanchement ni d'adhérences pleurales.

Bronches. — Un grand nombre d'entre elles, surtout parmi les moyennes et les petites, présentent un épaississement de leurs parois. A gauche on y voit çà et là des foyers de rétention purulente, notamment au haut du lobe inférieur et au contact de la limite supérieure du bloc inclus dans le lobe supérieur. Les bronches extra-pulmonaires sont intactes.

Ganglions médiastinaux métastatiques en assez grand nombre.

Rate : 175 grammes. Plutôt ferme. Petit infarctus blanc jaunâtre près du pôle supérieur. A la coupe, quelques rares métastases rose livide, de formes disparates et le plus souvent sous-capsulaires.

Cœur : 325 grammes.

Foie : 1.930 grammes. Gros foie cardiaque gorgé de sang ; consistance normale. Quelques noyaux métastatiques blancs, tout au plus du volume d'un pois.

Le reste sans particularités. Cerveau non examiné.

Histologiquement, chaque poumon se présente parsemé de foyers néoplasiques et de foyers broncho-pneumoniques.

Les premiers se trouvent prédominants au niveau du lobe inférieur gauche et en général au voisinage des bronches. Ils se composent de petites cellules à noyaux irréguliers, allongés, parfois même fusiformes, contenant une chroma-

tine disposée en réseaux fins dans un corps protoplasmique clair et transparent. Ces cellules sont généralement disposées sans aucun ordre, formant des amas absolument compacts, prenant plus rarement une disposition en tourbillons qui ressemble à l'architecture des sarcomes. A remarquer notamment le nombre très important de foyers de nécrosc hémorragique qui se trouvent dans tous les nodules néoplasiques et qui voisinent avec les travées scléreuses, presque aussi nombreuses. Par places on voit les traînées néoplasiques s'infiltrer dans le tissu alvéolaire et former de véritables alvéolites cancéreuses. Enfin, d'une façon presque constante, les coulées néoplasiques entourent concentriquement la gaine des bronches et des gros vaisseaux et pénètrent à travers leurs parois dans leur lumière. Les bronches notamment, aussi bien les petites que les moyennes et les grosses, sont souvent transformées en de gros amas nécrosés, centrés par un détritus hémorragique ; seuls les débris cartilagineux ou les vestiges de la paroi musculaire des vaisseaux permettent de reconnaître les formations détruites par le cancer. Dans toute la zone inflammatoire qui entoure les nodules cancéreux, on est frappé par l'abondance des néoformations capillaires et leur réplétion sanguine. Par endroits, on constate des foyers broncho-pneumoniques typiques à infiltration polynucléaire dense et avec destruction purulente des parois dc la petite bronche centrale.

Au niveau des ganglions hilaires, infiltration diffuse avec dcs masses néoplasiques qui épousent les contours du réticulum ganglionnaire.

En résumé, *cancer atypique des poumons*, dont il est impossible de déterminer l'origine alvéolaire ou bronchique.

Au niveau du foie, on note la présence de plusieurs nodules néoplasiques, là encore caractérisés par leur tendance à la nécrose ou à la sclérose, et de fines embolies cancéreuses qui remplissent notamment la lumière des veines. Le parenchyme hépatique présente, à part cela, l'aspect typique du foie cardiaque. Dans les grosses veines, volumineuses embolies néoplasiques.

Cette observation a trait en résumé à un cancer des deux poumons. Il se présentait, dans le poumon gauche, sous forme de deux blocs, le plus gros occupant le lobe inférieur, l'autre le lobe supérieur ; dans le poumon droit il affectait la forme généralisée, avec aspect de type granulique. On a l'impression que la lésion du poumon droit représente une localisation diffuse secondaire aux foyers primitifs du poumon gauche.

Cliniquement nous nous sommes trouvés en face d'un tableau de *tumeur primitive pulmonaire à forme hémorragique.* Pendant six mois nous avons vu la malade cracher du sang d'une façon pour ainsi dire ininterrompue : crachats d'apparence hémotoïque, expectoration de sang rouge clair, mucosités bronchiques sanguinolentes. Le rejet de sang durait en outre depuis déjà de nombreux mois ; il avait suffi à imposer les diagnostics de tuberculose ou de rétrécissement mitral, portés par divers médecins sans que cependant rien ne pût l'autoriser. Les hémorragies se justifiaient par l'histologie : abondance des néoformations capillaires autour des nodules cancéreux, nombreux foyers de nécrose hémorragique dans ces derniers, détritus hémorragiques dans les nécroses bronchiques. Une dyspnée continue et de plus en plus pénible, des douleurs thoraciques, de la toux avec expectoration muco-purulente complétaient l'ensemble fonctionnel.

Les signes physiques étaient par contre des plus sommaires, ne consistant guère qu'en une certaine submatité des deux tiers inférieurs du poumon gauche. La voix était trop faible pour se transmettre ; aucun souffle à l'auscultation ; simple rudesse respiratoire, surtout à gauche, avec nombreux bruits adventices.

Les signes radiologiques n'offraient rien de caractéristique. On voyait bien deux zones d'infiltration à gauche, aux régions mêmes où l'autopsie découvrit les foyers néoplasiques ; mais il était impossible de rien avancer sur leur nature.

Ce qui rend si difficile le diagnostic de cancer primitif des poumons et explique le nombre élevé des erreurs, c'est l'absence fréquente de symptômes à note suffisamment spécifique. Pour ce motif on a recommandé la recherche des cellules cancéreuses dans les crachats ; nous l'avons tentée à diverses reprises, sans rien observer de caractéristique, conformément d'ailleurs à ce qui arrive dans la majorité des cas.

Les symptômes de cancer pulmonaire, écrit fort justement Menetrier, ne prennent de signification que par leur groupement et leur évolution. Il ne nous a pas paru inutile d'attirer l'attention sur un groupement où les *hémoptysies* constituent la note émergente ; autour d'elles se rangent la dyspnée progessive et les douleurs thoraciques. Quoique maintes fois mis en valeur, ce tableau morbide n'est pas de ceux dont la connaissance apparaît très répandue. Il est surtout délicat à interpréter lorsque les signes physiques d'imperméabilité parenchymateuse se montrent discrets.

Un autre point dans notre cas a son intérêt : la fièvre pour ainsi dire continue. On l'attribue d'ordinaire aux infections secondaires, et il est bien vraisemblable qu'elles ont droit à la plus large place. Mais il nous semble que le cancer lui-même peut être incriminé pour une part ; on voit des cancers, tel celui du rein, fébriles pendant toute leur évolution, indépendamment de toute infection secondaire. En tout cas, la fièvre est assez habituelle au cours du cancer pulmonaire pour que, loin de la contre-indiquer, elle en fortifie au contraire le diagnostic.

Notre observation comporte enfin une particularité radiologique que nous n'avons pas vue signalée : *les hiles pulmonaires étaient animés de battements.* Semblable phénomène se note de temps à autre au cours des lésions mitrales avec stase accusée dans la petite circulation : il existe un pouls veineux des veines pulmonaires, dont le soulèvement se transmet aux ganglions voisins. Ici le processus est différent : les battements cardiaques étaient transmis aux ganglions néoplasiques hypertrophiés, comme ils sont parfois transmis, suivant une donnée classique, à la masse cancéreuse pulmonaire elle-même.

b) ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS PRIMITIFS DU POUMON

Dans la thèse de Pieter nous avons montré les difficultés du diagnostic clinique du cancer du poumon. La carence habituelle de signes de certitude nous force à tirer parti des signes de probabilité. Malheureusement, parmi ceux-ci, ceux dont la valeur est la

plus grande c'est-à-dire les adénopathies et l'expectoration en gelée de groseille sont aussi les plus rares. L'étude histologique des crachats n'est guère concluante. On devra donc surtout avoir recours à la radioscopie. Cet examen peut être commandé par des conditions très variables en rapport avec le polymorphisme clinique du cancer pleuro-pulmonaire.

On peut, en effet, distinguer: une forme pulmonaire dont les signes parfois très réduits peuvent simuler une maladie aiguë ou une tuberculose massive.

Une forme pleurale dont le diagnostic est certainement encore le plus facile par suite de la possibilité d'une ponction et de la présence assez fréquente des cellules monstrueuses dans le liquide retiré (2 cas personnels).

Une forme médiastinale purement révélée par des signes d'emprunt, c'est-à-dire de compression.

Une forme générale dans laquelle n'apparaîtront que les signes généraux de la cachexie cancéreuse sans que le nodule cancéreux situé dans la profondeur du périhile paraisse.

Une forme latente qui se manifestera par les signes cliniques d'une métastase souvent cérébrale et que rien ne permet de soupçonner.

Dans nombre de ces cas la radioscopie et radiographie du poumon sont les seuls signes qui permettent d'arriver au diagnostic par l'aspect, le volume, l'opacité, les contours et la localisation de l'ombre que l'on peut trouver.

Du point de vue anatomique il s'agit presque toujours d'un cancer des bronches, d'un cancer d'origine lymphatique et péribronchique, bien plus rarement d'un cancer alvéolaire, d'un cancer pleural ou d'un fibrosarcome.

Du point de vue histologique on peut trouver les aspects les plus divers. Dans une étude de 31 cas de cancers pleuro-pulmonaires, qui n'a pas encore été publiée et que nous avons faite avec C. Oberling sous la direction du Professeur Masson, nous avons montré que le type le plus fréquent était l'épithélioma pavimenteux stratifié en gros cordons irréguliers ou parfois lobulé. Ce type de cancer semble le plus souvent provenir de l'épithélium bronchique ou de glandes muqueuses bronchiques, beaucoup plus rarement de cellules alvéolaires proliférées. La métaplasie inflammatoire précancéreuse est presque de règle dans tous ces cas.

Beaucoup plus rarement on constate le cancer cylindrique ou cylindro-cubique en cordons grêles ou en disposition papillaire et dans ces cas l'origine alvéolaire ou pleurale est la plus probable.

Enfin le cancer pleural est particulièrement intéressant au point de vue histologique par la variété des aspects qu'on y rencontre souvent dans la même tumeur. Pourvue par ses qualités physiologiques d'une adaptation fonctionnelle très large, cette séreuse peut présenter toutes les formes de cancer depuis l'épithélioma pavi-

menteux stratifié jusqu'au sarcome fusocellulaire. C'est ce qui a fait réunir ces tumeurs si bizarres dans le groupe spécial des endothéliomes par certains auteurs. Cependant nous avons pu constater qu'il ne s'agit que de processus métaplasiques particulièrement marqués et nous avons rangé la plupart des formes de cancers pleuro-pulmonaires dans le groupe des épithéliomas. Ils paraissent en général évoluer lentement et n'envahir que très progressivement le parenchyme sous-jacent.

Dans un cas que nous avons pu suivre cliniquement et étudier ensuite anatomiquement, l'épanchement pleural présentait de grosses cellules polygonales souvent binucléées, avec des noyaux fortement colorables assez fréquemment en mitose. Le diagnostic de cancer pleural porté cliniquement fut entièrement confirmé par l'examen histologique.

Une étude comparative de ce cas avec d'autres cas d'épanchements pleuraux d'origine tuberculeuse, d'origine indéterminée ou d'origine lymphogranulomateuse avec Arnovljevitch, nous a permis de nous rendre compte qu'il est difficile de se baser sur la cytologie pour faire le diagnostic en clinique d'un cancer pleural. A côté des figures classiques dont une des premières descriptions remonte à M. Labbé et que nous avons retrouvées dans un de nos cas, la plupart des autres offrent sur les frottis l'image de cellules banales volumineuses ou non, à contours plus ou moins réguliers et dont l'aspect nucléaire ne permet pas de conclusions nettes d'après les caractères purement cytologiques des cellules observées.

Quant aux sarcomes pleuro-pulmonaires, ils sont presque toujours du type « globo- » ou « fusocellulaire », au sujet duquel on trouvera un résumé de nos travaux dans le chapitre de la Pathologie sanguine.

TROISIÈME PARTIE

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE HÉPATIQUE

Hépatites aiguës :

Hépatites expérimentales de la souris par les inhalations de tétrachloréthane. (Société de Biologie, juin 1922.) (En collaboration avec MM. Noël Fiessinger et Gaston Blum.)

Lésions dégénératives et réactionnelles dans l'hépatite de la souris intoxiquée par le tétrachloréthane. (Société de Biologie, juillet 1922.) (En collaboration avec M. Noël Fiessinger.)

L'ictère des perlières. Hépatite toxique par le tétrachloréthane. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, juillet 1922.) (En collaboration avec MM. Noël Fiessinger et Paul Brodin.)

L'ictère précédé de rétinite hémorragique et suivi d'arthrite purulente (Société de Médecine du Bas-Rhin, 28 février 1925.) (En collaboration avec MM. A. Hanns et R. Cahn.)

Intoxication mortelle par néosalvarsan avec ictère, érythrodermie exfoliante et purpura géant. (Bulletin de la Soc. Franç. de Derm. et Syphiligr., juillet 1924, n° 7, C. R. Réunion Derm. de Strasbourg, du 9 mars 1924.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et Pautrier.)

Hépatites chroniques :

Les ictères des perlières et les hépatites par le tétrachloréthane. (Annales de Médecine, octobre 1922.) (En collaboration avec M. Noël Fiessinger.)

Pathogenèse des cirrhoses. (Classifications et groupement anatomo-cliniques). Presse Médicale ; mars 1923.) (En collaboration avec M. Noël Fiessinger.)

Deux cas de souffles continus au niveau de dilatations veineuses de la paroi abdominale. (Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, mai 1922.) (En collaboration avec MM. J. Huber et D. Routier.)

Contribution à l'étude de la cirrhose de Cruveilhier-Baumgarten. (Thèse de Labarraque, Paris 1923.)

Les acquisitions récentes de la pathologie hépatique. (Strasbourg-Médical, 1925, nº 2.)

Etude de la répartition et fréquence des cirrhoses dans la Vallée du Rhin. Contribution à la pathologie géographique des cirrhoses. (Thèse de Koifman, Strasbourg 1933.)

Hépatites cancéreuses :

Cancer primitif du foie avec métastases pulmonaires. (Société Anatomique, juin 1922.) (En collaboration avec MM. Marquezy et A. Ravina.)

Coexistence de plusieurs tumeurs indépendantes chez le même sujet. (Société Anatomique, mars 1923.) (En collaboration avec M. C. Oberling).

Exploration fonctionnelle du foie :

Le foie et le métabolisme de l'eau. (Thèse de R. Cahn, Strasbourg 1924.)

Note sur l'exploration fonctionnelle du foie par la méthode de Rosenthal. (Soc. Méd. des Hôp. 1925, séance du 24 juillet.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et V. Arnovljevitch.)

Les méthodes d'exploration du foie par les colorants. La méthode de Rosenthal. (Thèse de A. Neel, Strasbourg 1925.)

L'exploration fonctionnelle du foie par la tétrachlorephénolphtaléine. (Strasbourg-Médical, 5 février 1926.) (En collaboration avec M. A. Neel.)

La courbe d'élimination de la phtaléine tétrachlorée suivant le type de lésion du foie. (Société de Biologie de Strasbourg, 1926, séance du 10 juin.) (En collaboration avec M. V. Arnovljevitch.)

La cellule hépatique, l'élaboration et l'élimination des pigments biliaires. (Strasbourg-Médical 1927.)

Deux cas d'affection hépatique étudiés à l'aide du pneumo-péritoine. (Société de Médecine du Bas-Rhin, 1929, 23 février. — Presse Médicale, 1929, p. 456.) (En collaboration avec M. I. Brusset.)

III

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE HÉPATIQUE

I. ÉTUDE DES HÉPATITES

Dans une série de travaux cliniques, anatomopathologiques et expérimentaux effectués pour la plupart sous la direction du Prof. N. Fiessinger, nous nous sommes attachés à élucider les rapports entre les hépatites aiguës et chroniques par l'étude des éléments physio-pathologiques et des lésions histologiques et cytologiques qui les rélient ou les séparent.

Nous avons été amené de la sorte à étudier successivement ou simultanément hépatites toxiques et syndromes cirrhogènes, cirrhoses et cancers du foie.

L'hépatite toxique se prête particulièrement bien à une étude expérimentale parce que le dosage du poison hépato-toxique est en général relativement facile et que l'on obtient ainsi des rapports presque mathématiques entre la quantité de toxique et l'intensité de l'intoxication. En opérant avec des germes microbiens il est plus difficile de limiter les lésions et de fixer un terme aux pertes de substances ; de plus les phénomènes réactionnels conjonctifs vis-à-vis du corps microbien viennent se superposer aux tendances réparatrices du parenchyme et brouillent ainsi l'interprétation des images histologiques. Ces faits ont été bien vus, il y a déjà longtemps, dans les remarquables expériences de Cornil et Carnot sur les lésions expérimentales du foie (1898).

° ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE DES HÉPATITES AIGUES TOXIQUES ET INFECTIEUSES

a) LES HÉPATITES DU TÉTRACHLORÉTHANE

L'étude des hépatites toxiques est déjà ancienne et a donné des résultats souvent très intéressants, cependant elle peut se heurter à deux séries de difficultés qui peuvent donner lieu à des

erreurs d'interprétation fâcheuses ; l'une tient à la substance employée et concerne son hépato-tropisme plus ou moins exclusif, l'autre relève du terrain et se rapporte aux scléroses hépatiques spontanées qui peuvent se présenter chez certains animaux comme le chien ou le lapin.

Nous avons pu éviter les difficultés que présente l'ingestion de phosphore ou de chloroforme, substances hépatotoxiques par excellence, en nous servant du tétrachlorure d'éthane (C^2 H^2 Cl^4), qui agit d'une façon beaucoup plus lente et progressive que ces substances. Il s'agit là d'un liquide légèrement coloré en jaune dégageant une vague odeur chloroformique, très pénétrante et de consistance beaucoup plus visqueuse que le chloroforme.

Nous avions été mis en présence de cette substance par l'observation clinique d'ictères qui frappaient des ouvrières occupées à la fabrication de perles artificielles par un procédé qui utilise comme vernis un mélange d'acétone, d'alcool et de tétrachloréthane.

Notre technique expérimentale fut des plus simples, elle consista à mettre chaque matin 4 souris blanches dans une cloche à microscope de 17 litres d'air en présence des vapeurs dégagées d'une boîte de Pétri contenant 10 à 20 cc. de tétrachloréthane et placée sur un verre à expérience renversé pour empêcher le contact avec les souris. L'expérience durait de 1 heure à 1 heure et demie.

En multipliant le nombre des séances nous avons ainsi pu obtenir toute une série de lésions progressives qui nous permirent d'établir certains rapports avec les aspects cliniques d'une part, avec les lésions d'hépatite chronique ou de cirrhose d'autre part.

I. — *Les hépatites aiguës passagères.*

(Cliniquement du type de l'ictère « catarrhal »)

On les obtient chez la souris par 10 à 11 heures d'inhalation, ce qui correspondait environ à 7 jours d'expérience. Au cours de chaque expérience on pouvait constater que les souris sont somnolentes au bout d'une demi-heure. Au bout d'une heure et demi certaines sont dans le coma avec mouvements convulsifs des pattes ; quand elles reprennent connaissance elles titubent et versent sur le train postérieur ou décrivent des cercles ou des festons, manifestations des troubles nerveux analogues à ceux que donnent l'alcool ou l'éther.

Après la 10e heure de séjour dans les vapeurs (en plusieurs séances) les animaux maigrissent, perdent l'appétit, présentent des poils hérissés ; les urines et le sérum contiennent des pigments biliaires et les matières sont décolorées.

Cliniquement dans une de nos observations recueillies sur une perlière on constate des phénomènes absolument superposables :

M. P..., âgée de 17 ans, entrée à l'usine de perles artificielles à la fin d'octobre est incommodée dès son entrée à l'usine par les vapeurs qui se dégagent des petites cuves des nacreuses : Elle se plaint de diminution de l'appétit,

de constipation et présente quelques vomissements, et c'est 20 à 25 jours plus tard que les premiers signes d'ictère se montrent.

A l'examen, on découvre un ictère léger des téguments et des muqueuses sans bradycardie et sans prurit.

L'examen des urines fait découvrir une dissociation de cet ictère ; la réaction de Gmelin est positive, mais la réaction de Hay reste négative. Il n'existe pas d'urobilinurie. Les matières ne sont pas décolorées.

Le foie et la rate ont un volume normal.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine, la cuti-réaction à la tuberculine reste négative.

Dans les jours suivants l'ictère se fonce et les phénomènes d'intolérance gastrique s'accentuent. L'anorexie est complète et la malade se plaint d'une douleur dans la région xiphoïdienne. Les selles restent un peu colorées. Les urines contiennent des pigments biliaires, de l'urobiline, mais les acides biliaires font toujours défaut, Cette évolution d'ictère se produit sans la moindre poussée fébrile.

A partir du 17 décembre 1921, l'état général s'améliore, l'ictère se dissipe, l'appétit renaît ; les urines prennent une couleur normale.

Dans les formes expérimentales qui correspondent à ces formes cliniques, on constate, anatomiquement à ce stade, une infiltration diffuse de tous les téguments par les pigments biliaires et une augmentation de volume du foie due à la fois à de la congestion et à une réplétion biliaire.

Histologiquement, deux séries de lésions peuvent être constatées, toutes deux d'ordre *parenchymateux*.

1° *Lésions dégénératives* — Dès le 3e ou 4e jour on observe au niveau du parenchyme hépatique et seulement à ce niveau, des altérations cellulaires. Ces altérations apparaissent en deux zones, soit au voisinage de l'espace porte, soit autour des veines centrales. Ces deux pôles dégénératifs se retrouvent constamment dans toutes les hépatites toxiques. Pour le voisinage de l'espace porte on en comprend la raison, ce sont les points de parenchyme qui entrent les premiers en contact avec le produit toxique. Pour le centre du lobule, cette raison ne peut être invoquée. Il faudrait forcément faire intervenir une sensibilité spéciale (zone fragile de Géraudel). Nous croyons que l'explication de cette atteinte centrolobulaire peut très bien être conçue d'une façon différente. La cellule hépatique occupe dans l'espace un volume à peu près le même dans toutes les régions du lobule, sa surface extérieure est, autant qu'on peut en juger en histologie, de même grandeur. Par contre les injections vasculaires montrent que les capillaires sanguins du centre du lobule sont beaucoup plus denses que ceux de la périphérie lobulaire. Il y a forcément pour surface égale de cellule une plus grande étendue en contact avec les capillaires. Cette surface de contact sanguin augmente à mesure que l'on s'approche du centre du lobule. Or, qui dit augmentation de contact, dit échanges plus étendus entre le milieu cellulaire et le milieu sanguin. Quand ces échanges sont toxiques, la lésion apparaît quand une certaine étendue de contact est dépassée. Voilà pourquoi dans certaines intoxications minimes la lésion centrolobulaire est la plus précoce et la plus intense.

Ces lésions par le tétrachloréthane reproduisent celles de toutes les autres intoxications. Au début les altérations se traduisent par la transformation des chondriosomes filamenteux en chondriosomes granuleux.

Progressivement certaines granula se chargent de graisses par une évolution progressive. C'est le début de la dégénérescence graisseuse. La granulation graisseuse devient bientôt une vacuole graisseuse. Souvent à ce moment les grains cytoplasmiques se fusionnent

et la cellule atrophiée, rétractée se transforme en une masse homogène avec ou sans une ou deux vacuoles colorées en noir par l'acide osmique. Un peu avant l'apparition de cette homogénéisation atrophique, les grains de chromatine s'épaississent, se fondent et le noyau prend une coloration noire uniforme par l'hématéine, c'est le processus de pycnose. Voilà donc l'échelle des lésions. Leur étendue, comme leur intensité est en rapport avec l'importance et la durée de l'intoxication.

En tous cas, pendant toutes la première période que l'on peut qualifier de *dégénérative parenchymateuse*, on n'observe aucune réaction conjonctivo-vasculaire.

2º *Lésions réactionnelles.* — On les observe dès le 7e jour (10 à 11 heures d'inhalation), elles se montrent particulièrement nettes du 7e au 10e jour, c'est-à-dire en pleine période d'ictère catarrhal.

Elles ne siègent jamais au contact immédiat de l'espace porte, ni de la veine sus-hépatique. Elles se rencontrent en bordure seulement des cellules dégénérées, à une distance variant de 2 à 4 étages cellulaires de la périphérie ou du centre du lobule. Les cellules ne sont pas atrophiées, ni homogènes, ni graisseuses. Leurs mitochondries sont d'un type granuleux uniforme et peu dense. Les phénomènes réactionnels se manifestent au niveau du noyau sous forme d'hyperplasies, grands noyaux étendus avec grains de chromatine très isolés, ou sous forme de mitoses. Ces mitoses se voient sous la forme de kinèse aux différents stades de leur évolution. On en voit parfois voisiner côte à côte et même au même étage cellulaire et souvent au même stade. Certaines de ces mitoses sont atypiques, mitoses à trois pôles commes celles que l'on trouve dans certaines tumeurs. Elles traduisent une réaction cellulaire intense. Cette réaction aboutit-elle à la réparation parenchymateuse? Le fait semble probable, car après cessation de l'intoxication les lésions dégénératives peuvent se réparer sans aucune participation du tissu de charpente.

Ainsi l'intoxication par le tétrachloréthane réalise bien le type de l'ictère catarrhal. Elle permet d'obtenir à volonté des lésions plus ou moins avancées, avec une très grande facilité. Elle nous a ainsi procuré le moyen d'étudier au point de vue cytologique les lésions *de l'ictère bénin passager* et de montrer que ces lésions sont à peu près exclusivement de nature *hépatique* et d'ordre *parenchymateux.* En clinique il est extrêmement difficile d'obtenir des images histologiques d'un ictère « catarrhal» et dans les rares cas qui arrivent à l'autopsie, la cause de la mort évidemment plus importante que cet ictère brouille la pureté des lésions en y ajoutant des lésions d'autre nature, p. e, les réactions interstitielles antimicrobiennes. De plus il est presque impossible d'obtenir des examens cytologiques sur pièces non altérées, à moins de biopsie. Les rares cas de ce genre signalés en pathologie humaine accusent tous des lésions semblables à celles observées par nous et démontrent une fois de plus l'importance du parenchyme hépatique dans tous les troubles d'ordre biliaire. Nous croyons donc avoir pu apporter une contribution intéressante à l'étude anatomo-clinique du syndrome de l'ictère passager, d'autant plus que les lésions du début observées dans les ictères infectieux passagers s'y superposent et montrent qu'il n'existe au début au moins, aucune différence entre les ictères toxiques et les ictères infectieux, d'origine hépatique.

II. — *Hépatites chroniques cirrhogènes*

a) *Cirrhoses au début.* — Dans l'intoxication expérimentale par le tétrachloréthane il est un stade où apparaissent des lésions interstitielles, conjonctivo-vasculaires, c'est après 20 à 30 heures d'inhalation dans les expériences qui durent de 20 à 30 jours.

Expérimentalement on constate vers cette époque une stabilisation des phénomènes toxiques et un certain degré d'accoutumance qui devient particulièrement net quand on met en expérience à côté des animaux utilisés jusqu'alors des animaux neufs. La stabilisation des phénomènes de l'intoxication se traduit par le type toujours identique de la réaction clinique : l'animal marche toujours en rond ou toujours en feston, il s'endormira toujours après un temps fixe de 20 à 30 minutes et son coma aura toujours le même type calme ou au contraire agité par des convulsions ou contractures classiques des extrémités. L'accoutumance se reconnaît à la rapidité du réveil et de la disparition des troubles généraux. Au lieu de 20 à 30 minutes il ne faut bientôt plus que 10 minutes à l'animal pour revenir à l'état conscient, et les phénomènes de titubation de paralysie du train postérieur, de torpeur sont écourtés également ou même inexistants. L'animal se remet sur les pattes dès son réveil, il marche sans gros troubles de l'équilibre et très vite il manifeste les réactions habituelles de fuite vis-à-vis de la main qui l'approche. Les phénomènes de sclérose hépatique au début que l'on trouve toujours à ce stade, ne se traduisent par aucun signe apparant sur l'animal vivant.

Cliniquement nous avons eu l'occasion d'observer une hépatite à rechutes par le tétrachloréthane, chez une femme, qui une première fois légèrement atteinte, avait malgré nos conseils repris le travail dans les mêmes conditions qu'avant sa maladie et dut payer cette imprudence de sa vie. Bien que chez cette femme l'existence d'une cirrhose antérieure, probablement d'origine alcoolique ait mêlé à l'observation un élément étranger à l'action du tétrachloréthane, il nous a quand même été possible de constater chez elle l'évolution progressive des troubles hépatiques jusqu'au fléchissement complet de la fonction de l'organe et la mort en anhépatie typique.

Cette perlière, comme notre première malade, est entrée assez récemment à l'usine B... Elle y est depuis cinq mois quand les accidents commencent. Mais la différence entre nos deux malades réside dans le fait que notre dernière malade était plus âgée, 46 ans au lieu de 17 ans, et qu'elle avait commis quelques excès éthyliques. Après un début entrecoupé de vomissements, de frissons, elle fait un ictère qui se fonce progressivement. C'est un ictère au début sans acides biliaires, mais plus tard un ictère complet avec pigments et acides biliaires. Le foie est gros, dur et lisse et fait penser à une cirrhose ancienne ayant précédé et de ce fait favorisant l'évolution de l'ictère. Il s'agit d'un ictère bénin. L'examen du sang ne montre de spécial qu'une légère augmentation de l'azote résiduel. Après un mois d'évolution, l'ictère paraît guéri. Le 22 mars 6 jours après sa sortie de l'hôpital, cette malade retourne à l'usine. Les mêmes malaises du début recommencent 2 jours plus tard. Elle essaie de continuer son travail, mais elle doit entrer ictérique de nouveau à l'hôpital le 27 mars, donc 5 jours après son retour à l'usine. Dans cette usine, elle n'était pas employée au trempage, mais à l'échantillonnage, séjournait cependant dans la même chambre. Le deuxième ictère est plus sérieux, la quantité des urines ne dépasse pas 800 c. c., elles sont albumineuses. Des poussées thermiques apparaissent assez irrégulières, associées à des éruptions érythémateuses et urticariennes. La torpeur s'accuse, des raideurs et des secousses musculaires se montrent au point de faire penser à une réaction méningée, et notre malade succombe en grande insuffisance hépatique.

Les examens chimiques ne nous ont pas apporté de renseignements nouveaux. On a cependant observé une azotémie terminale à 0,86 sans élévation

notable contemporaine de l'azote résiduel. Il y a là un phénomène anormal au cours de cette insuffisance hépatique dont la raison réside peut-être dans une réaction hyperplasique localisée du parenchyme.

A l'autopsie, les lésions se résument facilement : foie atrophié, cirrhose parsemée de petits îlots jaune d'or, congestion diffuse des viscères et des reins. L'histologie montrait au niveau des reins une glomérulo-néphrite scléreuse au début et une dégénérescence trouble des tubes contournés. Mais les lésions les plus importantes se retrouvent au niveau du foie : mélange de lésions scléreuses et dégénératives. C'est une cirrhose dense avec des larges bandes dissociant le lobule et réunissant les veines centrolobulaires aux espaces portes. Certaines bandes se bordent d'îlots lympho-conjonctifs jeunes ou bien dissocient les cellules hépatiques voisines en leur conservant leur alignement au point de faire penser à des néocanalicules biliaires. Ces foyers de sclérose jeune et extensive témoignent de l'évolution active de la cirrhose. Il n'y a donc pas seulement cirrhose ancienne, il y a aussi cirrhose en pleine évolution.

Les dégénérescences parenchymateuses prédominent surtout au centre du lobule, mais se retrouvent aussi moins avancées autour de l'espace porte. Les cellules les plus épargnées sont celles qui occupent la partie moyenne du lobule. Les dégénérescences appartiennent à deux types ; dégénérescence atrophique avec pycnose nucléaire ou dégénérescence vacuolaire graisseuse. Au voisinage de certains espaces portes, de grands noyaux riches en chromatine témoignent d'un processus réactionnel rentrant dans ce que le Professeur Chauffard a décrit sous le nom d'hypertrophie compensatrice. Dans certaines zones de parenchyme, les dégénérescences sont plus marquées et les noyaux, en pleine caryolyse, à peine colorables.

Dans les expériences le foie prend anatoniquement un aspect jaunâtre ou jaune verdâtre, diminue légèrement de volume et présente parfois une surface légèrement granuleuse.

Histologiquement on constate dans ce cas une large participation de la charpente conjonctivo-vasculaire aux phénomènes réactionnels, qui ont succédé à la destruction du parenchyme hépatique. Au point de vue histologique ce sont les mêmes lésions à un degré plus avancé que celles que l'on obtient par l'expérimentation après plus de 20 à 30 heures d'inhalation. C'est, en effet, à cette époque qu'apparaissent les lésions interstitielles, qui se développent aussi bien au niveau de l'espace porte qu'au centre du lobule et toujours au centre des foyers frappés par la dégénérescence. On voit souvent encore englobées dans ce tissu lympho-conjonctif des cellules plus ou moins dégénérées avec noyaux pycnotiques, vestiges parenchymateux de la lésion primitive. Il en est de même pour les boyaux cellulaires séparés par l'extension fibreuse à la périphérie du lobule et simulant des « néocanalicules biliaires », mais restant formés de cellules hépatiques plus ou moins granuleuses et plus ou moins atrophiées. La réaction interstitielle consiste au début en îlots de cellules rondes qui tendent à s'infiltrer entre les travées du lobule, tandis que substance collagène et fibroblastes n'apparaissent que plus tard.

Ainsi se forme peu à peu la cicatrice scléreuse de remplissage qui n'intervient que secondairement pour réparer là où la réaction parenchymateuse noble n'y est pas parvenu. Il se forme ce que certains auteurs anglais étudiant le même sujet ont appelé une « cirrhose de remplacement ». Avec M. Fiessinger nous avons cru plutôt devoir l'appeler cirrhose cicatricielle, et l'on peut étendre la valeur de cette intreprétation à toutes les hépatites chroniques avec cicatrices scléreuses, c'est-à-dire à toutes les formes anatomo-cliniques de cirrhose.

Ainsi l'étude des stades plus avancés de l'intoxication par le tétrachloréthane nous montre des aspects histologiques qui corres-

pondent parfaitement aux premiers stades de la prolifération scléreuse de remplacement, et que l'étude sur l'homme permet d'assimiler effectivement au début d'une cirrhose. Il est évident que là encore s'appliquent les mêmes considérations que nous avons énoncées précédemment quant à l'étiologie de ces processus d'hépatite, et il est parfaitement justifié de généraliser les résultats obtenus avec le tétrachloréthane à ceux obtenus par toute autre substance hépatotoxique qu'elle soit de nature microbienne ou inanimée. C'est la constataion de ce fait ainsi que la comparaison de nombreux cas cliniques de cirrhoses avec les vérifications anatomiques qui nous a incités, avec notre maître N. Fiessinger, à poursuivre d'abord l'étude pathogénique et évolutive des cirrhoses avant de nous engager dans le problème de l'accoutumance aux poisons tel que nous le montrait l'étude du tétrachloréthane.

b) ÉTUDE CLINIQUE DE CERTAINES FORMES D'HÉPATITES AIGUES

1) *Ictère précédé de rétinite hémorragique et suivi d'arthrite purulente*

Il n'existe que très peu d'observations d'hémorragie rétiniennes au cours des ictères. D'après Litten, ces hémorragies peuvent se rencontrer dans les affections hépatiques variés compliquées d'ictère, mais elle s'accompagnent d'hémorragies survenant dans différents organes ; elles ne sont pas d'un pronostic mauvais, et peuvent se produire dans des ictères catarrhaux absolument anodins. Junge et Stricker trouvèrent également de ces hémorragies rétiniennes dans un cas de cirrhose du foie ; elles se produisirent au moment où l'ictère était déjà en voie de décroissance, et elles rétrocédèrent peu à peu. Nous n'avons pu trouver mention d'autres cas dans la littérature plus récente ; aussi nous a-t-il semblé intéressant de signaler le cas suivant d'un jeune sujet atteint d'ictère à évolution bénigne, suivi d'une arthrite purulente du genou, indiquant la nature septicémique vraisemblable de cet ictère, et qui survint après une hémorragie rétinienne ; nous ne nous dissimulons pas que les rapports pathogéniques entre les deux affections : ictère compliqué d'arthrite purulente d'une part, rétinite hémorragique, d'autre part, restent obscurs.

St Joseph, âgé de 19 ans, tourneur, entre le 20 janvier 1925 à la clinique du Prof. Mercklen, envoyé par la clinique ophtalmologique. Le jeune homme avait éprouvé le 10 décembre 1924 la sensation de corps étranger dans l'œil, puis voyait noir devant cet œil ; cette sensation s'accentuant peu à peu l'amène à consulter le 12 décembre un médecin qui l'envoya chez un spécialiste ; celui-ci constata l'existence d'une rétinite hémorragique droit consistant en nombreux îlots sanguins entre lesquels se trouvaient quelques foyers blancs. Toutes ces lésions étaient situées dans l'extrême périphérie inférieure de la rétine, tandis que la région papillaire et maculaire étaient indemnes.

Un nouvel examen fait un peu plus tard, montra dans l'œil gauche des lésions analogues : la rétinite hémorragique était donc devenue bilatérale.

Après une injection sous-conjonctivale d'une substance dont nous n'avons pas pu apprendre la nature, enflure de tout le côté de la face ; le malade fut admis le 18 décembre à la clinique ophtalmologique.

Fin décembre, apparition d'un ictère avec élévation passagère de température, qui de 39, le premier jour, tombe en 3 jours à 37,5 ; cet ictère bénin dura 3 semaines. La recherche des spirochètes dans les urines fut négative ; il n'existait pas non plus de modifications hématologiques indiquant l'existence d'un syndrome hémorragique ; résistence globulaire normale, temps de saignement et temps de coagulation seulement légèrement prolongés. La cholestérine du sang était de 0,96 ‰.

L'ictère avait presque disparu lorsque le 24 janvier une nouvelle élévation de température se produisit, en même temps qu'apparut une enflure subite du genou droit, la veille il existait à ce niveau une légère douleur. Le lendemain, douleurs intenses au genou gauche qui enfle à son tour. C'est à ce moment que le malade est transféré au service du Prof. Merklen où l'on constate : 1° un léger subictère des conjonctives qui ne tarda pas à disparaître les jours suivants ; 2° un épanchement du genou gauche. Le genou droit est un peu gonflé également et présente le phénomène du choc rotulien ; mais le genou gauche, très gros, semble distendu par du liquide.

Une ponction y est pratiquée ; il s'écoula un liquide jaunâtre, très trouble, constitué par des polynucléaires ; on n'y trouve pas de microbes et la culture reste stérile. Il en est de même d'une culture du sang. La numération des leucocytes indique une légère leucocytose (11,300).

Cette arthrite purulente ne tarde pas à s'atténuer à la suite de cette ponction, et en quelques jours toute trace d'épanchement a disparu ; l'évolution en a donc été remarquablement bénigne et a duré une huitaine de jours seulement.

Il semble donc qu'il se soit agi d'une affection septicémique, dont la première manifestation fut une retinite hémorragique, suivie d'un ictère, puis d'une arthrite purulente, ces diverses manifestations toutes très bénignes. Il nous a été impossible de trouver la porte d'entrée de cette septicémie atténuée.

2) *Intoxication mortelle par néosalvarsan avec ictère, erythrodermie exfoliante et purpura géant*

Il s'agit d'un sujet de 33 ans, soigné pour paralysie générale avec du néosalvarsan d'origine allemande. Le malade reçut en tout 4 gr. 35 de néosalvarsan. Le soir même de la dernière injection apparurent des vomissements suivis d'un ictère néosalvarsanique et d'une érythrodermie exfoliante arsenicale extrêmement prononcée. C'est par ces symptômes que s'inaugura une hépatonéphrite aiguë toxique de type absolument classique.

L'étude systématique des données hématologiques, sérologiques et urinaires, qui donne à cette observation sa valeur documentaire, est complétée par le dosage de l'arsenic qui montre une augmentation très notable de l'arsenic dans le foie (3 mgr. 51) et par l'étude histologique des organes, l'autopsie étant faite immédiatement après la mort. Nous pûmes y retrouver des lésions parenchymateuses identiques à celles qui sont décrites dans nos travaux expérimentaux sur l'ictère par le tétrachloréthane.

A aucun moment, l'insuffisance hépatique n'a pris, du point de vu clinique, un caractère de gravité prononcée, et il nous a semblé que le malade a succombé surtout aux conséquences de l'érythrodermie exfoliante arsenicale.

2° HÉPATITES CHRONIQUES ET CIRRHOSES

a) CIRRHOSES CONSTITUÉES

On peut considérer les cirrhoses comme dues à la production de tissu scléreux à l'intérieur du parenchyme hépatique, et il est facile de concevoir combien les opinions ont pu varier sur l'interprétation et la pathogénie de ce phénomène histologique, le plus banal que l'on puisse rencontrer. A l'appui de nos propres résultats expérimentaux et en nous fondant sur la discordance si fréquente entre les données cliniques et les constatations anatomiques nous avons montré que l'ancien cadre des cirrhoses devait être abandonné, que la cirrhose-maladie ne devait plus être envisagée que comme cirrhose-syndrome, que de ce fait toutes les nombreuses « maladies », expressions variables d'une même cause, mais aussi souvent expression identique de causes variables, devaient disparaître. C'est ainsi que nous avons cru pouvoir insister sur la nécessité de remplacer l'entité clinique des cirrhoses par l'expression fonctionnelle de l'hépatite qui est à son origine et par l'établissement du stade évolutif dans lequel elle se présente à nous. Cet essai présenterait à part l'avantage d'un diagnostic plus rigoureux et plus conforme à la réalité anatomique celui d'une formule physio-pathologique qui permettrait une conclusion pronostique immédiate et d'une précision étiologique qui dicterait en même temps pour certains cas l'indication thérapeutique appropriée.

Cette formule un peu nouvelle des cirrhoses n'est d'ailleurs nullement originale et peut se recommander de nombreux travaux récents des écoles du Professeur Gilbert et du Professeur Chauffard. Nous avons pu montrer en plus comment on pouvait adapter les notions récentes de la physio-pathologie hépatique telles qu'elles résultent des travaux étrangers et français, ainsi que de nos propres recherches, à la constatation clinique quotidienne au lit du malade. Après avoir déterminé les conditions expérimentales, anatomiques et cliniques qui président à la réalisation des hépatites scléreuses, nous avons établi la succession des étapes dans la progression de la sclérose hépatique et montré que les termes diagnostiques actuels n'en tiennent pas suffisamment compte.

CONDITIONS DES HÉPATITES SCLÉREUSES

L'étiologie des hépatites scléreuses est en général un processus toxique ou infectieux, à condition cependant qu'ils agissent pendant un temps suffisamment long et à des doses suffisamment faibles (Chauffard) ; les intoxications ou infections brutales, même avec de longues périodes intermédiaires permettant la survie ne sont pas ou sont très peu cirrhogènes. Ainsi la tuberculose n'est que rarement cirrhogène peut-être à cause de son évolution trop rapide et de doses toxi-infectieuses trop lourdes ; elle provoque beaucoup plus facilement

une hépatite graisseuse qu'une hépatite scléreuse. L'alcoolisme met cinq à dix ans pour aboutir à une sclérose hépatique.

Si on a pu échouer avec l'alcool pour reproduire une cirrhose chez l'animal, c'est que l'intoxication expérimentale est difficilement assez prolongée et ne donne que des ébauches de sclérose. Cependant certains sujets, comme le signalent Chvosteck et les auteurs allemands présentent une tendance sclérosante.

Il faut invoquer cette prédisposition spéciale pour expliquer les cirrhoses des jeunes comme la maladie de Wilson dont la cirrhose annulaire apparaît entre dix à vingt-huit ans et s'associe à la dégénérescence du noyau lenticulaire, ou comme les cirrhoses syphilitiques ou tuberculeuses des jeunes enfants. Cette notion du terrain découle aussi de l'observation des adultes ; dans les mêmes conditions étiologiques, certains sujets font une sclérose hépatique quand d'autres restent indemnes de toute lésion.

Mais il existe aussi des conditions anatomiques ; c'est ainsi que les foies gras sont rarement cirrhotiques ; les hépatites scléro-graisseuses sont rares si on les compare au grand nombre des cirrhoses non graisseuses ; la dégénérescence graisseuse est cependant fréquente au niveau de certains états cellulaires ou dans certaines régions, mais par sa répartition désordonnée et inégale elle perd toute raison d'ancienneté et semble devoir résulter des poussées dégénératives terminales. Ainsi se dégage un premier fait : les hépatites scléreuses ne frappent que rarement des foies atteints d'hépatite graisseus diffuse.

Les conditions cliniques montrent que l'atteinte hépatique précède nettement de plusieurs années la symptomatologie cirrhotique. Ce sont les périodes dyspeptiques, les anorexies subites, les alternatives de constipation et de diarrhée, mais ce sont surtout deux grands symptômes : ictère ou subictère passager ou bénin, amaigrissement progressif sans cause décelable. Ces signes apparaissent deux à huit ans avant les premiers signes ascitiques et constituent des points de repère dans l'histoire latente des cirrhoses.

Pour obtenir une cirrhose expérimentale il faut employer des substances toxiques assez faciles à manier pour permettre une intoxication d'une longue durée, d'une intensité d'action modérée ; il faut enfin qu'elles soient hépato-toxiques. On y arrive soit en diminuant les doses par dilutions, soit en ralentissant leur absorption en les dissolvant dans un corps gras comme l'huile de paraffine. Il est nécessaire de savoir que certains animaux comme le lapin et le chien peuvent présenter des scléroses hépatiques spontanées, tandis que d'autres animaux comme les souris ou le cobaye font difficilement du tissu fibreux et montrent une fragilité remarquable aux influences toxiques. La dose toxique cirrhogène sera celle qui lèse le parenchyme hépatique, assez pour donner des nécroses cellulaires et pas assez pour engendrer une dégénérescence graisseuse du foie. Il nous a paru en effet que la grande hépatite dégénérative graisseuse empêchait les formations scléreuses : non seulement elle se montre à la suite d'intoxications plus massives que celles qu'il faut employer

pour faire du tissu fibreux, mais quand elle survient, il est inutile d'insister, l'expérience échoue.

Si on étudie les étapes des phénomènes dans cette reproduction des cirrhoses, on est frappé de l'existence d'une lésion parenchymateuse constante au début. Celle-ci apparaît comme la conséquence logique de la fragilité expérimentale de la cellule hépatique qui consiste dans une dégénérescence étoilée homogène avec pycnose du noyau. L'altération première se traduit par la condensation du cytoplasme qui perd son chondriome, devient granuleux puis homogène. C'est au niveau de l'espace porte d'abord, puis au centre du lobule ensuite que se montrent les premières dégénérescences. La région moyenne du lobule est la plus épargnée.

A mesure que l'intoxication progresse, les cellules atrophiées se multiplient ; il en résulte un vide périportal au début, plus rarement centro-lobulaire. Des îlots de cellules lympho-conjonctives s'y développent. C'est le début de l'îlot fibreux. Plus tard, la substance collagène s'étend entre les travées du lobule.

LES ÉTAPES DE L'ÉVOLUTION SCLÉREUSE HÉPATIQUE

La *lésion parenchymateuse,* c'est la dégénérescence homogène atrophique que l'expérimentation nous a fait connaître. Elle s'étend avec d'autant plus d'intensité que le terrain hépatique se montre plus ou moins fragile. Cette fragilité cellulaire est la raison de certaines sensibilisations individuelles.

Parmi les cellules hépatiques on trouve d'ailleurs ce même caractère des inégalités de résistance.

Au début des cirrhoses, les atteintes parenchymateuses sont limitées ; il reste en bordure du lobule de nombreuses cellules saines qui permettent la fonction et la survie.

Quand les dégénérescences cellulaires sont développées, elles semblent entraîner par répercussion d'autres dégénérescences, elles font *boule de neige* par suite des hépato-toxines (Fiessinger) qu'engendre dans le sang la résorption des cellules atrophiques. L'intoxication courte et unique peut provoquer ainsi une atteinte prolongée du foie. Ces lésions cellulaires se présentent sous toutes les formes : dégénérescence homogène atrophique avec pycnose ou caryorrexie, dégénérescence granuleuse simple, dégénérescence en gouttelettes hyalines (Wegelin), dégénérescence graisseuse, pigmentaire, infiltration biliaire, sur lesquelles nous ne pouvons nous étendre ici.

Mais il n'est pas indifférent de connaître la physionomie des cellules restées saines : Celles-ci subissent nécessairement une augmentation de volume, une hypertrophie. Notre maître, A. Chauffard, a longuement insisté sur ce processus qu'il a appelé le processus de l'*hypertrophie compensatrice.*

Les phénomènes réactionnels du parenchyme se montrent dès la première atteinte dégénérative et se continuent même à la période de cirrhose. Dans le parenchyme qui vient d'être l'objet d'une atteinte dégénérative, on observe au voisinage des cellules atrophiées des cellules hypertrophiées de grandes dimensions avec un cytoplasma normal finement structuré, et un ou deux noyaux tuméfiés à parois légèrement sinueuses, mais dont l'intérieur est bourré de nombreux caryosomes. Aucun caractère ne permet de considérer ces éléments comme frappés de dégénérescence. Ce n'est pas le seul mode de réaction. On observe souvent des karyokinèses à la délimitation du lobule sain et de la zone dégénérée périportale. A la période de cirrhose on observe des figures de même ordre. Au voisinage des travées fibreuses, ce sont des rangées de cellules à noyaux distendus, frappés de ces altérations qui, au premier abord, font penser à une hyperplasie à cause de leur augmentation notable des dimensions nucléaires. On peut aussi observer des cellules normales en hyperplasie comme le signalait Chauffard, et nous y avons même découvert des figures de karyokinèse. Il existe également des hyperplasies massives créant les nodules d'hyperplasie signalés par Hanot et Gilbert dans les cirrhoses hypertrophiques, par Carnot dans la cirrhose syphilitique et dont Chauffard a donné une description magistrale.

Ces altérations parenchymateuses se lient étroitement au processus cirrhogène. La foie est en continuelle transformation, les îlots de dégénérescence cellulaire voisinent avec les îlots d'hyperplasie.

La *néoformation fibreuse* se produit tout d'abord au niveau de l'espace porte, un peu plus tard au niveau du centre du lobule. L'espace laissé libre par la résorption lente des cellules dégénérées est progressivement rempli par les cellules rondes du tissu lympho-conjonctif. L'état réticulo-conjonctif apparaît vers le deuxième ou troisième mois. Des fibroblastes se montrent et la substance collagène se développe dans les interstices. Cet îlot constitue une cicatrice, c'est pour lui qu'on peut employer le terme de *cirrhose de remplacement*.

Mais il ne suffit pas de l'invoquer pour expliquer toutes les cirrhoses ou même toutes les lésions des cirrhoses. Deux phénomènes restent inexpliqués, l'union des îlots dans la cirrhose annulaire, la diffusion autour des travées dans la cirrhose diffuse. Il est incontestable que la sclérose s'étend sans accompagnement nécessaire de l'élément lympho-conjonctif.

Il semble qu'il se produise au voisinage immédiat de la cellule entre la cellule hépatique et la cellule endothéliale une coagulation de substance collagène. Nous ne pensons pas que dans la circonstance cette substance résulte de la transformation de fibrine. Elle apparaît d'une façon primitive et s'étend progressivement. Nous avons comparé ce développement de substance collagène à une gélification en nappe.

On peut se demander la raison de cette floculation fibreuse directement au voisinage de la cellule hépatique. Il semble bien que ce phénomène résulte de l'altération parenchymateuse, la cellule ne

s'entoure de sclérose que lorsqu'elle est altérée. Si l'altéra ion cellulaire est massive et diffuse, la sclérose sera diffuse, si l'altération est localisée à la périphérie du lobule ou dans certaines régions du lobule, la sclérose est localisée et aboutit par sa condensation à une cirrhose à grande; travées annulaires. Dans la conception de Nageotte, ce sont les cellules qui sécréteraient un ferment coagulant agissant sur une matière fluide fournie directement par les humeurs de l'organisme. Sécrétion nous semble d scutable, nous préférons dire exsudation en raison des altérations cellulaires qui la précèdent. Nous savons, d autre par , que durant ces périodes il se produit des échanges entre la cellule hépatique et le milieu sanguin, dont la preuve est fournie par l'existence des auto-hépatotoxines, d'une part, et des ferments de défense, de l'autre ; la précipitation du tissu fibreux par l'enkystement progressif entrave ces échanges et en cela peut jouer un rôle de défense (Chauffard).

Cette *cirrhose de défense* est la conséquence d'un phénomène qui se présente dans toute formation fibreuse, phénomène physico-chimique complexe encore imprécis, dû à des interrelations cellulaires dont on ignore la nature exacte. C'est un processus d'irritation chronique. En somme, dans les hépatites scléreuses, le tissu fibreux se développe de deux façons soit à la suite d'un groupement lympho-conjonctif, soit au voisinage de la cellule hépatique. Dans les deux cas, la substance collagène peut avoir été amorcée par des formations anciennes de charpente, fibres normales de l'espace porte, fibres en treillis du lobule. Mais il y a en même temps néoformation fibreuse, c'est *une gélification en nappe du milieu intérieur* sous l'effet de l'irritation hétéro- et auto-toxique.

Les canalicules se développent dans le tissu fibreux des cirrhoses, mais ils ne sont pas propres à un groupe d'entre elles, ils existent dans toutes les cirrhoses, surtout dans celles qui par leur disposition diffuse tendent à accentuer la dissociation des trabécules hépatiques. Ce sont des conséquences de l'extension scléreuse.

LES CLASSIFICATIONS DES CIRRHOSES

Certainement les classiques contiennent d'excellentes classifications. Mais si on observe avec soin les faits cliniques, on est frappé de l'imperfection de ces classifications. Bien des cas doivent être classés comme faits anormaux ou comme faits de transition. Or ce sont ces faits de transition qui prouvent la fragilité des classifications actuelles.

Les formes se sont multipliées, on a décrit des cirrhoses biliaires sans ictère, et des cirrhoses biliaires avec ascite, des cirrhoses à petites rates ou à petits foies, toutes cirrhoses à caractère en quelque sorte négatif. De plus, les cirrhoses classiques sont devenues de plus en plus rares et certains auteurs à l'étranger vont jusqu'à en nier l'existence.

Les classifications ont porté sur des bases cliniques, anatomiques ou étiologiques. Quand on les établit *sur la clinique*, il faut décrire

les cirrhoses avec ascite, les cirrhoses avec ictères. C'est la doctrine classique qui oppose la cirrhose de Laënnec à la cirrhose de Hanot. Elle a certainement de gros avantages, mais quand il arrive de rencontrer des cirrhoses de Laënnec avec ictère, il faut parler des cirrhoses mixtes de Dieulafoy. Et ces cirrhoses mixtes augmentent en nombre au point qu'actuellement on considère la cirrhose de Hanot comme exceptionnelle, tandis que la cirrhose de Laënnec avec ictère est de plus en plus fréquente.

La classification anatomique a également échoué. Par la dispotion de leur tissu fibreux les cirrhoses le plus souvent ne sont ni biveineuses ni biliaires. De plus sur un même foie il n'est pas rare de trouver leurs différentes dispositions et beaucoup d'auteurs à l'étranger n'admettent d'autre différence qu'une moindre densité fibreuse dans les cirrhoses biliaires ; enfin la ligature du cholédoque qui devrait ne donner que des cirrhoses du type biliaire peut très bien ne donner que des cirrhoses annulaires donc de type biveineux.

D'autre part il n'est pas indiqué de baser une classification sur la disposition du tissu fibreux quand on sait que c'est la résistance du parenchyme qui dicte l'évolution et le pronostic. Les circonstances étiologiques ne peuvent pas non plus servir de base en raison de la sensibilité du parenchyme hépatique d'une part et de la multiplicité des causes qui peuvent l'atteindre, de l'autre. Il n'est guère qu'une cause étiologique qui en raison de sa puissance et surtout en raison de l'efficacité du traitement curateur mérite de conserver toute sa valeur : c'est la syphilis.

Mais cette notion ne peut établir les bases d'une classification clinique car il y a des cirrhoses qui s'accompagnent d'ictère tandis que les autres s'accompagnent d'ascite. D'autres enfin ne donnent ni l'un ni l'autre, mais seulement un gros foie. La syphilis, en fait de cirrhoses, peut tout faire, et la même constatation découle de l'étude de l'étiologie alcoolique.

D'ailleurs, l'importance des étiologies mixtes rend bien précaire tout effort dans le sens d'une classification étiologique. *Toute classification symptomatique, anatomique ou étiologique reste fragile, imprécise et discutable.*

LES GROUPEMENTS ANATOMO-CLINIQUES

Sauf quelques faits cliniques, exceptionnels d'ailleurs, qui se rapportent généralement à la cirrhose atrophique alcoolique de Laënnec, les cirrhotiques présentent des symptomatologies complexes. On voit s'associer, dans des proportions variables, les grands symptômes des cirrhoses dont le schéma peut présenter comme traduction de l'infiltration fibreuse, l'ascite et comme traduction de la dégénérescence parenchymateuse, l'ictère. Ces associations symptomatiques témoignent des répercussions réciproques et constantes de la lésion scléreuse sur la lésion parenchymateuse ou inversement. Chaque

malade imprime son cachet à sa maladie. Cette personnalité qui forme la base de la clinique vient de la façon dont le malade associe plusieurs syndromes anatomo-cliniques. La maladie n'est qu'une synthèse totale de facteurs variables dans leurs proportions réciproques.

Prenons, par exemple, le syndrome physique *dureté du foie* avec bord tranchant ; c'est incontestablement le seul symptôme d'une cirrhose, ou mieux d'une hépatite scléreuse. Que le foie soit gros ou petit, l'hépatite est atrophique ou hypertrophique sans qu'à ce phénomène on puisse rattacher une autre idée que celle d'une plus grande densité fibreuse dans l'atrophie et d'une plus grande tendance à l'hyperplasie parenchymateuse dans l'hypertrophie.

L'apparition du symptôme *ascite* est subordonnée à cette notion de la densité fibreuse. Les cirrhoses ascitiques ont une sclérose annulaire particulièrement étendue et d'une grande densité.

Pour la grosse rate, elle accompagne constamment les cirrhoses mais elle ne possède aucune valeur pour diriger dans un diagnostic fonctionnel. La rate augmente en réalité sous l'influence de causes variables, elle peut augmenter dans tous les processus d'hémolyse et d'anémie qui peuvent accompagner le début de certains syndromes hépatiques, c'est la *splénomégalie macrophagique ;* elle peut augmenter par sclérose pulpaire à la longue de toutes les inflammations hépatiques, c'est la *splénomégalie scléreuse.*

Dans ces syndromes, nous n'envisageons que le tissu fibreux, voyons maintenant les syndromes du parenchyme. L'*atteinte dégénérative* a pour corollaire l'*insuffisance hépatique*. Celle-ci a par elle-même les degrés les plus nombreux : de l'insuffisance légère et passagère aux insuffisances totales et terminales.

Ces syndromes se greffent sur les syndromes précédents et, par leur complexité, leur intensité, leur durée et leur progressivité permettent de reconnaître l'étendue et le degré de l'atteinte dégénérative. Les syndromes d'hépatite dégénérative ont une grande importance pronostique ; autour d'eux gravite toute l'évolution des cirrhoses.

Mais il est un syndrome fonctionnel qui possède aussi une grande valeur, nous voulons parler des *ictères*. Les ictères surviennent au cours de toutes les cirrhoses. Ils existent constamment dans la cirrhose de Hanot, dans les hépatites scléro-dégénératives aiguës avec ou sans tuberculose, ils existent passagers avant, au début, pendant et à la fin des cirrhoses à gros ou petit foie des alcooliques.

Il est à peu près certain que ces ictères sont la conséquence de l'atteinte cellulaire. Celle-ci provoque, par des dissociations cellulaires des communications canaliculo-interstitielles qui font communiquer les canalicules biliaires et les espaces sous-endothéliaux. Leur intensité, leur durée et leur gravité sont surbordonnées à l'étendue et à la profondeur de ces altérations parenchymateuses.

La *faculté réparatrice* du parenchyme se traduit par la disparition de ces syndromes d'insuffisance hépatique et par le retour à une

santé normale avec élévation progressive du poids. Rien n'est plus difficile que de prévoir ces périodes d'arrêt de l'insuffisance hépatique au début d'une hépatite scléreuse. Le diagnostic de la progressivité ne peut être basé que sur une observation prolongée du malade, avec étude de son bilan clinique, symptomatique et fonctionnel. L'avenir d'une hépatite vaut ce que valent ses cellules hépatiques ; le professeur Chauffard l'a depuis longtemps démontré, mais nous ne possédons pas encore la technique suffisamment précise, pour explorer parfaitement les facultés fonctionnelle de la cellule hépatique.

Par le rapprochement de la pathologie du foie et de celle du rein on arrive à des conclusions intéressantes. En établissant les syndromes fonctionnels chlorurémiques, azotémiques et hypertensifs dans leurs formes pures ou mixtes Widal a rendu le service énorme de résumer la pathologie rénale à quelques cadres physio-pathologiques précis tant par leur symptomatologie que par leurs indications thérapeutiques respectives. Nos travaux sur les hépatites aiguës et chroniques ont eu pour but essentiel de montrer la répercussion constante des lésions parenchymateuses et des lésions de la charpente et d'établir de plus en plus solidement cette notion fondamentale que, sous la multiplicité des formes anormales, on doit toujours chercher les quelques symptômes essentiels, dont la réunion en syndromes hépatiques fonctionnels comparables aux syndromes rénaux de Widal sera, espérons-nous, la conquête d'un avenir prochain.

b) CIRRHOSE DE CRUVEILHIER-BAUMGARTEN

Nous avons observé et décrit deux cas de cirrhose du type individualisé par Cruveilhier et par Baumgarten et caractérisé par la persistance de la veine ombilicale ou par sa formation secondaire à nouveau dans le tractus fibreux ancien.

Cliniquement ce syndrome, assez rare, se caractérise par une splénomégalie considérable et vraisemblablement antérieure aux modifications du foie. La glande hépatique est variable dans son aspect clinique tantôt hypertrophiée, tantôt atrophiée ; la circulation collatérale abdominale à prédominance périombilicale se développe à ce niveau sous forme de volumineuses dilatations, allongées, vermiculaires, tortueuses, saillantes, nettement visibles à l'inspection, facilement réductibles à la palpation, offrant l'existence de souffles veineux continus sans renforcement, dont les foyers maxima siègent à l'appendice xyphoïde, enfin un frémissement vibratoire continu, nettement perceptible à la palpation, aux divers points de l'auscultation.

L'étiologie de cette affection relève des facteurs multiples. L'évolution est lente, les hémorragies gastrointestinales sont exceptionnelles, les hémorroïdes peu développées, l'œdème des membres inférieurs rare et ces faits s'expliquent peut-être par l'importance de la dérivation ombilicale.

Le mécanisme pathologique des souffles observés s'explique par leur origine veineuse et rentre dans la loi générale des souffles veineux.

c) LA RÉPARTITION DES CIRRHOSES DANS LA VALLÉE DU RHIN

Ce travail porte sur 10.000 cas d'autopsies qui ont été revus par le Prof. Gery et ses collaborateurs, en vue de constater la fréquence des cirrhoses et leur ordre de répartition.

Les résultats obtenus montrent que es cirrhoses représentent entre 7 et 9 % du total des cas observés. Sur ce total, le nombre des cas dans lesquels le diagnostic a été porté en même temps cliniquement et anatomiquement est relativement faible et dépasse à peine 6 %.

Les autres cas dans lesquels la cirrhose anatomiquement constatée ne se reflète pas dans le diagnostic clinique, s'élèvent au nombre d'environ 80 %. Les diagnostics portés varient entre les diagnostics de lésions surtout gastro-intestinales et des diagnostics qui n'ont aucun rapport avec les lésions anatomiquement trouvées.

Ces recherches, dont le détail présente un certain intérêt autant du point de vue statistique que du point de vue clinique, ont été faites par nous tout spécialement dans le but d'essayer de mettre en évidence le ou les facteurs cirrhogènes que nous montrerait l'examen anatomique ou que pourrait nous suggérer la comparaison entre les antécédents cliniques et les constatations anatomiques.

Le résultat de nos travaux aboutit à éliminer l'alcool comme facteur étiologique essentiel de la cirrhose. S'il joue un rôle dans la genèse de la cirrhose, ce rôle n'est qu'épisodique et a un caractère additionnel ; mais il nous a semblé qu'exceptionnellement seulement l'alcoolisme chronique pouvait être considéré comme la véritable base du développement de la cirrhose. Aucune maladie infectieuse (tuberculose, syphilis, fièvre typhoïde ou autres), aucune intoxication aiguë ou chronique ne paraît susceptible d'être invoquée sans discussion à l'origine du processus cirrhogène.

Il est certain que toutes ces formes d'infections ou d'intoxications peuvent apporter au développement de la sclérose intra-hépatique une note contributive plus ou moins importante, notamment par la lésion du parenchyme qu'elles provoquent le plus souvent.

Mais nos recherches antérieures, comparées aux résultats de ce travail de coordination et de statistiques, nous permettent de dire que si un grand nombre de facteurs peuvent aboutir à des lésions parenchymateuses, le type réactionnel parenchymateux ou conjonctif et la reconstruction du foie ne dépendent pas de ces facteurs.

D'autres éléments paraissent intervenir pour déterminer le type de la cicatrisation et de la réaction du parenchyme hépatique. Comme nous l'avons montré dans des travaux déjà anciens avec notre Maître, le Professeur Fiessinger, ce sont des facteurs individuels qui interviennent. L'étude des cas autopsiés à Strasbourg et dans d'autres villes de la vallée du Rhin permet de constater qu'il ne s'agit pas là d'une diathèse d'origine raciale ou d'origine régionale. Il

semble bien plutôt, et c'est dans ce sens que tendent les conclusions de ce travail et la thèse de notre élève Koifman, que si de nombreux facteurs exogènes aboutissent à des lésions parenchymateuses d'ordre divers, la réaction de la trame conjonctive du foie et le type anatomo-clinique d'une cirrhose soient dus à des facteurs intrinsèques dans lesquels la constitution de l'individu et les capacités réactionnelles de son tissu conjonctif jouent le rôle le plus important.

d) DEUX CAS DE CIRRHOSE ÉTUDIÉS A L'AIDE DU PNEUMOPÉRITOINE

Dans un des cas le foie présenta des bosselures qui furent interprétées comme des nodules cancéreux, mais dont l'autopsie montra la nature exacte. Il s'agissait de sillons creusés sur la face supérieure du foie en évolution cirrhogène.

3° HÉPATITES CANCÉREUSES

Par l'étude anatomo-clinique de l'adéno-cirrhose du foie avec cancer nous avons pu compléter notre étude synthétique des lésions progressives du foie.

Cliniquement l'adéno-cirrhose avec cancer ne se distingue de la cirrhose simple que par la plus grande fréquence des hémorragies et par les accidents hémorragiques intraparenchymateux qu'on y rencontre parfois. Un de nos cas succomba à l'hémorragie intrapéritonéale d'un nodule néoplasique ramolli. Le cancer du foie se caractérise au point de vue évolutif par son affinité au sang qui l'oppose à la plupart des épithéliomas dont le lymphotactisme est bien connu, c'est ce qui explique la fréquence relative des métastases de l'hépatome malin par la voie sanguine. Les signes généraux ne diffèrent en aucune façon de ceux des autres cancers et ils apparaissent plutôt tardivement, la tumeur n'étant pas exposée aux infections microbiennes ou exulcérations torpides qui viennent si souvent au niveau du tube digestif altérer le syndrome pur du cancer.

Anatomiquement nos cas ne se distinguent en rien de ceux décrits par d'autres nombreux auteurs, depuis les travaux classiques de Ménétrier.

Histologiquement nous avons pu mettre en évidence les phénomènes initiaux qui président à la cancérisation d'une cirrhose. C'est ainsi que nous avons pu montrer que les premières étapes sont représentées par le désaxement des travées hépatiques, celles-ci perdent leur orientation radiaire et prennent suivant l'importance des nodules isolés et l'intensité de la sclérose les dispositions les plus diverses tangentielles, linéaires, circulaires ou tout à fait irrégulières avec une tendance évidente au raccord avec un vaisseau. Ce raccord se fait-il, le nodule subit une nouvelle orientation, le plus souvent circulaire, les cellules reprennent leur vitalité initiale et il se fait un

adénome, qui reprend dans la mesure de ses moyens, les fonctions normales, en particulier biligéniques de la glande. Quand au contraire le nodule reste séparé d'un vaisseau, ou surtout que sa vascularisation reste insuffisante, on constate des phénomènes régressifs qui peuvent aller jusqu'à la destruction complète du tissu parenchymateux. C'est dans ces cas que l'on observe parfois l'hypertrophie et la recrudescence des mitoses sur un petit nombre des cellules souvent en marge immédiate de la capsule fibreuse et au voisinage d'autre part des centres de nécrose. Ces cellules s'accroissent peu à peu et finissent par former un petit nodule qui se distingue nettement du parenchyme par son protoplasme foncé et grenu et la chromatophilie de ses noyaux. Ainsi se constitue le premier nodule cancéreux très probablement dans un laps de temps très étendu et il s'accroît ensuite à l'intérieur du foie par les voies sanguines, tandis que les mêmes phénomènes se répètent à d'autres endroits du parenchyme et finalement l'organe une fois envahi, ils colonisent ailleurs si le malade n'a pas déjà succombé avant soit à sa lésion hépatique soit à une lésion intercurrente.

Ainsi la cancérisation, suivant des phénomènes que nous n'avons pu que schématiser ici, et dont on trouvera le détail ailleurs, s'ajoute comme nouveau processus physio-pathologique aux hépatites chroniques sclérogènes ou cirrhoses et aux hépatites aiguës parenchymateuses.

II. EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

a) ÉTUDE DE LA FONCTION D'ARRÊT DU FOIE PAR LES MÉTHODES AUX COLORANTS ET NOTAMMENT PAR LA PHÉNOLTÉTRACHLOREPHTALÉINE (PTCP)

L'étude des affections chroniques du foie, notamment de celles qui s'accompagnent d'une augmentation de son volume, se heurte à de très grandes difficultés en clinique. Comme l'a dit Whipple : « Les lésions chroniques du foie présentent beaucoup plus de difficultés d'interprétation que les lésions aiguës. Nous ne pouvons pas espérer diagnostiquer des cicatrices du foie par un test quelconque avant que ces cicatrices soient devenues suffisamment étendues et nombreuses pour troubler l'activité fonctionnelle de l'organe. Un foie cirrhotique comme un cœur malade peut avoir des périodes d'activité normale. » Le plus souvent même les difficultés diagnostiques une fois vaincues, le problème du pronostic persiste encore entier. On ne peut pas prévoir les poussées évolutives d'hépatite auxquelles le foie reste exposé ni comment il les supportera.

Avec notre maître, le Professeur Noël Fiessinger, nous avons insisté sur les règles qui doivent présider à une classfication rationnelle et les éléments sur lesquels elle doit se baser. Les données ob-

tenues résultent en même temps de l'analyse clinique et de l'exploration fonctionnelle de l'organe.

Parties d'un point de vue un peu simpliste, c'est-à-dire l'exploration globale des fonctions du foie par un seul procédé, ces méthodes ont bientôt subi une revision sérieuse à l'aide de notions physiologiques nouvelles. Elles se sont affinées et précisées. Mais du même coup réduites à l'étude de fonctions de plus en plus partielles et fragmentaires, elles en perdaient d'autant plus de leur intérêt général et de leur valeur pratique. Ce travail de revision ne donne guère de résultats positifs, mais il est indispensable pour établir nettement le bilan de nos moyens de laboratoire dans l'étude des maladies du foie.

Rosenthal de Toronto a établi en 1922 une nouvelle méthode d'exploration du foie par la phénoltétrachlorephtaléine et son procédé, rapidement répandu dans les Etats-Unis, y a trouvé un accueil très favorable, parfois enthousiaste. Avec notre maître, le profesesur Merklen et en collaboration avec V. Arnovljevitch et A. Néel, nous avons repris l'étude de cette méthode de Rosenthal.

Nous avons essayé d'établir nettement par des recherches cliniques et expérimentales les bases de ce procédé et ses possibilités d'application. Ceci nous a amené à passer en revue les moyens d'exploration des fonctions présumées du foie et à étudier dans leur ensemble les méthodes qui s'adressent aux *colorants.* Nous avons montré qu'elles ne peuvent explorer qu'une seule fonction de la glande hépatique, sa *fonction d'arrêt.* Aussi est-ce uniquement sur celle-ci que la méthode de Rosenthal donne des renseignements intéressants, on ne doit pas lui demander plus. Mais appliquée dans ce but précis, elle n'est pas inférieure aux autres méthodes d'exploration du foie et nous croyons pouvoir dire qu'elle représente une épreuve-type pour l'étude de la fonction d'arrêt du foie.

1° BASES EXPÉRIMENTALES DE LA FONCTION D'ARRÊT DU FOIE

Le rôle élémentaire du foie est actuellement encore différemment interprété par les auteurs. Pour les uns il se borne à celui d'un organe de passage (Brûlé), la plupart des autres pensent que le parenchyme hépatique fait subir aux substances qui le traversent un sort très variable : les unes sont arrêtés, les autres subissent une conjugaison qui les rend inoffensives, les troisièmes sont simplement éliminées. La contradiction entre ces deux conceptions est peut-être plus apparente que réelle ; de toutes façons, le rôle d'arrêt du foie est suffisamment important pour qu'on lui attribue une valeur plus grande qu'aux fonctions d'élimination et de conjugaison. Il nous paraît intéressant d'insister encore sur cette fonction d'arrêt à la lumière des recherches récentes pour bien faire ressortir le sens qu'on doit lui attribuer et l'influence qu'elle a sur les fonctions d'élimination.

La capacité extraordinaire du foie à sélectionner certaines substances, à les accumuler dans ses cellules pour les éliminer ensuite ou les rendre au sang a depuis longtemps frappé les auteurs. Cette fonction de sélection semble s'appliquer tout spécialement aux corps que leur nature chimique ou physique rend

étrangers à la composition normale du sang. Elle s'adresse notamment à certains colorants du groupe des phtaléines, aux sels de cuivre, au bleu de méthylène, à l'hexaméthylène-tétramine, à l'alcool amylique, au phosphore, à l'arsenic, etc.

C'est d'ailleurs l'affinité du foie pour certaines substances toxiques qui a la première attiré l'attention des auteurs. Le phosphore et le chloroforme méritent une mention toute spéciale, sous ce rapport, car ils ont largement servi à provoquer des lésions expérimentales du foie. Graham a montré que des lésions nécrotiques analogues peuvent être produites pour toute une série de dérivés hydrocarburés dans lesquels des atomes d'halogène se combinent avec des molécules d'hydrures de carbone. Dans cette série, il signale notamment l'iodoforme et le bromoforme, les dichloreméthane et tétrachloreméthane, les monochloréthane, monobrométhane et monoiodéthane. Nous y ajouterons le tétachloréthane (Fiessinger et Wolf), les tétrabrome et tétraiodephénolphtaléines (Graham et Cole) et enfin la tétrachlorephénolphtaléine (Abel et Rowntree). Toutes ces substances sont éliminées par le foie. Elles y causent d'autant plus facilement des lésions que leurs molécules se fragmentent plus aisément en libérant les acides halogénés, et c'est pourquoi les lésions qu'elles provoquent sont toujours d'un type analogue.

Il est difficile de comprendre pourquoi certaines substances en solution dans le plasme sanguin sont fixées d'une façon élective au niveau du foie. Pour le moment on se contente d'admettre une affinité hépatotrope de ces substances basées sur des particularités de leur composition physico-chimique qui nous échappent encore. Reiss a montré dans des recherches récentes que presque tous les indicateurs colorants s'éliminent par le foie et les voies biliaires. La fixation au niveau du foie et notamment au niveau de son système phagocytaire a pu être surtout bien étudiée au moyen de particules de substances insolubles. L'anthracose du foie est un phénomène très anciennement connu, mais ne représente pas un cas d'hépatotropisme net.

Drinker et ses collaborateurs se sont servis de substances inertes pour bien mettre en évidence le rôle si important des fonctions d'arrêt du foie. Ils ont utilisé le bioxyde de manganèse dont les particules ne dépassent pas un μ de diamètre, par conséquent à peu près celui d'un microbe et l'ont injecté dans les veines du chat à raison de 1 à 2 milligrammes par kg. d'animal. 18 minutes plus tard la substance avait disparu du sang. 1 h. 1/2 après on en retrouvait 38.3 % dans le foie, 47 % dans les poumons, 4,3 % dans la rate et des traces dans tous les autres organes. Mais les auteurs ont remarqué que peu à peu le manganèse passait du poumon dans le foie de telle sorte qu'après 18 heures, il y en avait une plus grande proportion dans le foie que dans le poumon. En même temps l'excrétion par la bile commençait sous forme de particules non dissoutes, séparables par centrifugation. En l'espace d'une semaine le foie qui avait peu à peu accumulé tout le manganèse du corps en était débarrassé lui-même par le flux biliaire. Ces expériences ont été complétées par des recherches sur des lapins, des chiens, des cobayes, des rats, des poules et des tortues, etc. Chez tous ces animaux on a pu constater contrairement à ce qui se passe chez le chat que déjà après 1 heure, presque tout le manganèse injecté se trouvait au niveau du foie (80 à 95 %), tandis que le poumon n'en contenait que tout au plus 1 à 3 %. L'étude histologique a montré qu'après une heure on trouve encore quelques particules en liberté dans les capillaires, du foie, mais que, de beaucoup, la majeure partie est fixée sur les cellules de Kupffer dont le rôle important comme agent d'arrêt apparaît ainsi d'une façon particulièrement évidente.

Ces études rejoignent les travaux antérieurs de Voigt qui a montré la fonction d'arrêt du foie vis-à-vis de l'argent colloïdal et notamment celle de B.-G. Duhamel qui a étudié dans de nombreuses et patientes recherches la proportion de substances retenues dans le foie après injection de platine, sélénium, mercure et fer colloïdaux introduits dans la circulation du lapin. En général cet auteur a pu constater qu'après 15 minutes, on retrouvait dans le foie de la moitié aux deux tiers de la substance injectée. Le comportement du foie vis-à-vis des globules rouges altérés ou pathologiques est très semblable à son attitude vis-à-vis des substances envisagées précédemment. Les travaux de Hymans, v. d. Bergh et de Peyton Rous ont montré que l'élimination biliaire dépend étroitement de

la destinée des globules rouges dans la circulation et notamment des modifications qu'ils subissent au niveau de la rate et du foie. De cette origine sanguine de la bile on a pu tirer des conclusions fort intéressantes pour la pathogénie de nombreuses formes d'ictère. Enfin mentionnons tout simplement que ce rôle d'arrêt s'exerce également vis-à-vis des germes banaux ou pathogènes qui pénètrent dans la circulation. Ce phénomène est bien connu depuis les travaux de Wyssokowitch en 1886 et de Werigo en 1894.

Les travaux de Bartlett et Ozaki pour le staphylocoque, de Bull pour le pneumocoque, le streptocoque et le bacille d'Eberth ont montré l'importance de la fixation au niveau du foie et les phénomènes d'immunisation qui peuvent en résulter. Les expériences de Manwaring et ses collaborateurs pour la méthode de la perfusion du foie ont abouti aux mêmes résultats. Ils ont démontré en même temps combien une préparation antérieure par sensibilisation ou immunisation augmente la capacité du foie de fixer non seulement des germes, mais aussi des toxines, des protéines étrangères, des substances anaphylactisantes et en somme tous les antigènes possibles. L'analogie de ces constatations avec d'autres antérieures sur la localisation histologique de cette fonction d'arrêt permet d'attribuer au système kupfférien du foie un rôle prépondérant.

Sans entrer ici dans la discussion que comporte encore la notion du tissu réticulo-endothélial, on peut dire que les étapes fonctionnelles au niveau du foie correspondent aux couches histologiques qui forment sa structure. Le sang affleure le revêtement des capillaires et des sinusoïdes qui se composent de cellules hautement différenciées dans le sens phagocytaire. Ces éléments séparent les cellules hépatiques du courant sanguin par une couche discontinue et interrompue en de nombreux endroits où le parenchyme hépatique affleure directement au sang. Ce revêtement sinusoïdal est doublé le plus souvent de fins espaces lymphatiques qui s'interposent entre la chaîne kupfférienne et la travée hépato-cellulaire. Les rangées de tissu parenchymateux hépatique se coordonnent elles-mêmes autour des conduits biliaires, qui constituent leur axe d'élimination.

La fonction d'arrêt se passe principalement au niveau du système kupfférien. C'est ensuite que les substances sont transmises par ce « concierge de la cellule hépatique » (Fiessinger) vers le parenchyme. De là, elle sont excrétées dans la bile ou repassées au sang, suivant la polarité fonctionnelle des cellules du foie après avoir subi divers processus de conjugaison ou de transformation. Comme l'ont montré Fiessinger et Walter, ces phénomènes ne se passent pas d'une façon continue, mais subissent des variations rythmiques qui troublent considérablement leur continuité. Noël (Lyon) a montré que certaines zones du lobule hépatique sont particulièrement mises à contribution, que d'autres n'entrent en fonction que par vicariance et il a ainsi fourni une base histologique aux constatations si importantes de Fiessinger et de ses élèves.

2° RECHERCHES PERSONNELLES SUR L'UTILISATION D'ÉPREUVES COLORANTES COMME MODE D'EXPLORATION DU FOIE

Rosenthal a étudié successivement l'élimination par la bile de nombreux composés chlorés, bromés, iodés, sulfonés de la phtaléine chez le lapin et chez le chien. Il trouva que la *bromesulfonéphtaléine*, après injection de 55 mgr. par kgr. de poids, s'élimine en une heure à raison de 60 à 90 % chez le lapin normal ; après lésion du foie elle séjourne dans le sang pendant très longtemps et à très forte concentration, sans que l'élimination rénale atteigne une valeur appréciable. Aussi l'auteur a-t-il proposé l'utilisation pratique de ce corps, le phénoltétrabromephtaléine sulfonate de soude. Comme la concentration sanguine moyenne du colorant est plus élevée avec

cette substance, on peut se servir d'une dose moindre du colorant (2 mgr. par kgr.). La solution concentrée s'injecte sans risque de lésion tissulaire ou de thrombose.

L'étude de ce test dont ou trouvera la technique dans notre monographie a montré que le degré de rétention dans le sérum après 30 minutes est proportionnel aux troubles fonctionnels du foie. L'élimination urinaire ne permet pas de conclusions utilisables à cause de sa valeur minime. Dans des expériences de contrôle pratiquées sur l'homme avec le Dr Bicart (dans le service du Prof. Merklen) et encore inédites, des constatations analogues ont pu être faites par nous.

Signalons enfin qu'au Congrès des maladies de l'appareil digestif, tenu à Vienne en 1925, von Bergmann a proposé une épreuve fonctionnelle du foie basée sur l'injection intraveineuse de bilirubine et l'étude de sa disparition dans le sang ; cette méthode donnerait des résultats intéressants, notamment dans la cirrhose. Par des expériences inédites faites dans le service du Pr. Merklen, nous avions étudié dès 1924 ce procédé qui donne des renseignements intéressants dans les affections hépatiques qui ne s'accompagnent pas d'ictère. Ces recherches n'avaient pu être continuées à cause de la difficulté de se procurer de la bilirubine pure et de la cherté de ce produit.

Comme l'ont déjà dit en 1913 Rowntree, Hurwitz et Bloomfield, le test idéal du foie devrait avoir les qualités suivantes : 1° Indiquer dans des limites étroites la quantité exacte de travail fourni par le foie normal dans des conditions normales. 2° Indiquer fidèlement les variations de son fonctionnement dans des conditions anormales, expérimentales ou cliniques. 3° Indiquer les troubles fonctionnels strictement selon leur degré et leur caractère, indépendamment de la possibilité de leur mise en évidence par l'histologie. 4° Indiquer la capacité fonctionnelle du foie quels que soient les éléments des troubles partiels. 5° Il ne doit exiger qu'une technique très simple, facile à mettre en œuvre, dont l'application ne produirait pas de trouble hépatique et dont le résultat facile à interpréter devrait pouvoir s'exprimer en chiffres et être spécifique, c'est-à-dire ne concerner que les troubles du foie lui-même.

Si l'on étudie tous les colorants à ces différents points de vue, on se rend rapidement compte qu'aucun d'eux, même la phénoltétrachlorephtaléine, le rose bengale et l'azorubine, n'est tout à fait satisfaisant. Ceci s'explique d'abord par le fait que toute substance injectée dans l'organisme y subit des modifications physiques, sinon chimiques, qui diffèrent des conditions expérimentales primitivement établies. De plus dans tout organisme malade interviennent des modifications physiopathologiques et des phénomènes de vicariance d'autant plus compliqués que cet organisme est plus hautement différencié. Ils sont imprévisibles chez le sujet normal et leur variation infinie fait que pour longtemps encore la découverte d'un test idéal restera un problème pour les chercheurs.

3° VÉRIFICATION EXPÉRIMENTALE DE LA FIXATION DE LA PTCP PAR LE FOIE

CHIEN NORMAL :

Après injection intraveineuse de 5 mgr. de substance par kilogr. de poids, on constate une concentration immédiate du colorant dans le sang qui est de 10 % après 2 minutes, de 8 % après 3 minutes et qui retombe très rapidement à zéro, ou à la persistance de rares traces après 15 minutes.

En cas de lésions expérimentales du foie on constate que la quantité de colorant dans le sang après injection intraveineuse de 5 mgr. par kilogr. de poids atteint 15 à 30 % et même plus et se maintient à un taux élevé, beaucoup plus longtemps que normalement. 2 heures après l'injection, on peut encore en retrouver 15 % dans le sang. En général, la courbe d'élimination semble correspondre au degré de la lésion hépatique.

Après intoxication par le chloroforme ou par le phosphore, il se produit une variation nette de la concentration dans le sang et un fort allongement du temps de disparition. La courbe d'élimination du colorant qui dépend, d'après les constatations anatomiques, de l'étendue des lésions du foie, se rapproche de la normale quand la lésion est réparée.

Avec Arnolvjevitch nous avons vu qu'après lésions expérimentales par le chloroforme la courbe d'élimination présentait une ascension aiguë et une élimination qui, bien que prolongée, dépassait rarement 5 à 6 heures.

En produisant expérimentalement des ictères toxiques Rosenthal a pu noter que de grandes quantités de colorant persistent dans le sang pendant une période prolongée, mais que la courbe d'élimination se rapproche de la normale au moment de la guérison. Dans les ictères par obstruction expérimentale, obtenus en générale par la ligature du cholédoque, on constate dans la plupart des cas un trouble de la fixation de la P. T. C. P. D'après Rosenthal, les courbes d'élimination dans l'ictère par obstruction diffèrent considérablement de celles des ictères avec dégénérescence marquée des cellules hépatiques. Tout au début de la stase biliaire, avant que des lésions hépatiques se soient produites, le colorant disparaît normalement du sang à part des traces qui persistent dans le plasma pendant 24 heurse et plus. Au moment où les lésions hépatiques sont constituées, le pourcentage du colorant dans le sang reste élevé pendant plusieurs heures. Avec Arnovljevitch nous avons pu constater dans des cas d'ictère par obstruction après ligature du cholédoque (faite en collaboration avec Stulz) que la courbe d'élimination s'élevait moins vite et à un niveau inférieur à celle des ictères toxiques, qu'elle présentait par contre un allongement considérable.

De plus, nous avons trouvé qu'il n'y avait pas toujours de parallélisme entre l'évolution du taux de la bilirubine et de la P. T. C. P. dans le sang.

Lamson, en collaboration avec Gardner, Gustafson, Maire, Mac Leare et Wells, s'est servi de la phénoltétrachlorephtaléine pour étudier l'intensité de l'intoxication (index toxicologique du foie) par le tétrachlorure de carbone, dont l'action est analogue à celle du tétrachlorure d'éthane étudiée pendant la guerre par Wilcox et d'autres auteurs anglais, après la guerre par Fiessinger avec nous-même. Cette recherche a amené Lamson aux conclusions suivantes : 1° on ne sait pas quelle est la fonction hépatique contrôlée par la P. T. C. P. ; 2° on ne sait pas si l'agent toxique ne trouble pas d'autres facteurs capables d'influencer la disparition du colorant du sang ; 3° on peut constater 2 courbes d'élimination *a*) une concentration anormalement élevée du colorant avec disparition rapide ; *b*) une concentration normale avec rétention prolongée ; 4° la présence de bilirubine dans le sang trouble sérieusement la détermination quantitative de la P. T. C. P. ; 5° le dosage de la bilirubine est plus utile que celui de la P. T. C. P. L'hyperbilirubinémie apparaît aussi précocement que le trouble d'élimination du rouge et elle persiste aussi longtemps que la lésion hépatique. La courbe de la P. T. C. P. au contraire revient à la normale alors que l'animal présente encore des troubles manifestes d'intoxication (ictère, inappétence, faiblesse).

Avec Arnovljevitch nous avons vérifié ces expériences sur des chiens intoxiqués au phosphore et au chloroforme. Nous n'avons pas pu constater que la présence de bilirubine, sauf à des taux très élevés, troublait d'une façon appréciable la détermination de la P. T. C. P. dans le sang. L hyperbilirubinémie n'évolue pas toujours parallèlement aux troubles d'élimination du rouge. Dans les ictères par obstruction chronique, elle est plus marquée et plus prolongée que la rétention du colorant ; au contraire dans ceux par hépatite toxique, elle disparaît aussi rapidement, sinon plus vite.

Les 2 catégories d'ictère semblent avoir, d'ailleurs, des courbes d'élimination de la P. T. C. P. différentes : taux élevé avec disparition assez rapide (2 à 3 heures) dans l'ictère par hépatite ; concentration modérée avec élimination souvent très prolongée, dans l'ictère par obstruction.

C'est ce qui nous a fait penser que cette épreuve contrôle la fonction d'arrêt du foie et qu'elle dépend en grande partie de l'intégrité fonctionnelle du système kupfférien.

Rosenthal a établi un tableau pour indiquer comment on peut évaluer la rétention du colorant et d'après elle l'intensité de l'atteinte fonctionnelle du foie.

Chez 10 sujets entre 20 et 30 ans atteints de troubles psychonévrotiques, mais sans lésions somatiques, il a toujours trouvé une élimination normale.

Nous avons trouvé dans tous les cas normaux après 15 minutes entre 3 et 5 %, après 1 heure des traces ou l'absence de rouge. Fiessinger et Longchampt donnent comme chiffre normal après 15 minutes 3 à 5 %. Par contre ils signalent en même temps une élimination urinaire très nette chez 2 individus normaux.

Chez une femme présentant une fistule biliaire à la suite d'une cholécystectomie pour lithiase nous avons profité de cet accident pour étudier après guérison de ses troubles hépatiques, l'élimination biliaire du rouge conjointement à sa courbe de rétention dans le sang.

Après injection de la dose habituelle (180 milligr. pour 36 kg.) nous avons trouvé dans le sang 0,25 unité de bilirubine et 8 % de P. T. C. P. après 1 heure.

Pendant toute la durée de l'expérience, l'écoulement de la bile s'est continué d'une façon régulière à raison de 26 cm^3 par heure et nous a donné les chiffres suivants :

après 10 minutes :	absence de P. T. C. P.
» 20 »	traces de »
» 30 »	0,025 ‰ »
» 40 »	0,050 ‰ »
» 50 »	0,100 ‰ »
» 1 heure	0,150 ‰ »
» 1 h. 15	0,400 ‰ »
» 1 h. 30	0,400 ‰ »
» 2 heures	0,150 ‰ »
» 2 h. 30	0,075 ‰ »
» 3 heures	0,100 ‰ »
» 3 h. 30	0,200 ‰ »
» 4 heures	0,200 ‰ »

Des traces de colorant ont aussi été éliminées par les urines ; nous avons trouvé :

après 1 heure	0,010 ‰
» 5 »	0,015 ‰
» 14 »	0,005 ‰
» 18 »	0,001 ‰

De ces chiffres il ressort que la malade présentait encore des lésions minimes de sa fonction d'arrêt et que malgré cela la concentration dans la bile était très supérieure à celle des urines.

Les quantités absolues éliminées étaient également plus importantes par la bile (environ 150 mgr.) que par les urines (au maximum 15 mgr.). Une seconde intervention montra l'existence d'une obstruction cicatricielle complète des voies biliaires, forçant toute la bile à se déverser par la fistule.

Pour le *dosage de la P. T. C. P. dans la bile* nous avons légèrement modifié la technique de Higgins et nous avons remplacé par du chlorure de calcium, l'acétate basique de plomb employé par Piersol et Bockus et qui retenait une partie du colorant.

Préparer la solution chlorocalcique suivante qui a pour but de précipiter les pigments biliaires.

$Ca Cl^2$ hydraté	9 gr.
Ammoniaque	1 cc.
Eau Q S	50 cm^3.

Dans un verre gradué mettre successivement :

2 cm^3 de bile
20 cm^3 d'eau
1 cm^3 de solution chlorocalcique.

Agiter jusqu'à formation d'un précipité, puis ajouter :

10 gouttes de solution de soude à 5 %.
Compléter à 50 cm^3 avec de l'eau.

Laisser reposer et filtrer.

Comparer dans le colorimètre de Rosenthal où le pourcentage indiqué correspond au nombre de milligrammes par litre.

Nota : Comme on a dilué 2 cc. de bile dans 50 cm^3 de liquide, on a une dilution de bile au 1/25. Il faut donc multiplier le chiffre obtenu par 25.

4° TISSU DE FIXATION DE LA PTCP

Après avoir établi par de nombreuses expériences avec Bicard, Arnovljevitch et Néel que la P. T. C. P. n'est irritante ni en application locale, ni en injection intraveineuse, nous avons pu vérifier

à notre tour que le foie est le collecteur de la P. T. C. P., qu'il fixe à peu près totalement dans un certain laps de temps en la drainant des tissus par l'intermédiaire du sang. Chez un sujet sain l'élimination rénale n'intervient que pour une faible part dans l'ensemble de l'excrétion du rouge. Dans les affections hépatiques cette part augmente dans une proportion encore mal déterminée ; les auteurs américains l'estiment à 5 % à 8 %, mais le Prof. N. Fiessinger l'évalue à un taux plus élevé.

Dans nos recherches avec le Prof. Pr. Merklen et Arnovljevitch nous nous sommes basés sur les résultats anatomo-cliniques obtenus par l'épreuve de Rosenthal qui nous avait montré une augmentation de la rétention du colorant dans les cas de cancer, par rapport aux cas de cirrhose, pour attribuer également un rôle important aux cellules de Kupffer. Comme le cancer métastatique envahit généralement les cellules étoilées, la P. T. C. P. ne peut plus être retenue par elles. Dans les cirrhoses les cellules de Kupffer sont beaucoup moins touchées et la fixation du colorant trouve moins d'obstacle. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons eu recours à un procédé indiqué par les auteurs autrichiens Saxl et Donath, pour bloquer le système réticulo-endothélial et notamment le système kupfférien du foie.

D'après ces auteurs, quand on injecte à un chien ou à un homme normal une solution de saccharate de fer à 33,3 %, en quantité suffisante, on retrouverait pendant plus longtemps que d'habitude dans le sang circulant les substances injectées ensuite, toxines antidiphtérique ou antitétanique, solution colloïdale d'un métal, solution colorante, bacilles.

Ce phénomène s'explique facilement par les expériences que nous avons rappelées dans le chapitre des fonctions d'arrêt du foie.

Nous avons eu l'occasion de vérifier histologiquement à plusieurs reprises le blocage effectif des cellules kupfériennes par le saccharate de fer ; en injectant au contraire des quantités minimes de la solution, nous avons constaté une disparition du colorant beaucoup plus rapide que normalement. On pourrait expliquer ce fait par une exaltation des fonctions phagocytaires du tissu kupfférien du foie et du système réticuloendothélial en général.

Chez un chien de 16 kg. nous avons injecté 10 cm³ de saccharate de fer à 33,3 %. 10 minutes après nous avons injecté 0 gr. 08 de P. T. C. P. ; nous avons trouvé dans le sang après 10 minutes 5 % (au lieu d'une moyenne de 7 à 9 %), après 1 heure : 0 (au lieu de : traces à 2 %).

Chez une femme atteinte de troubles psychotiques, mais sans lésions organiques et qui avait présenté à un premier examen

7 % de P. T. C. P. après 10 minutes
2 % de P. T. C. P. après 1 heure.

Nous avons trouvé après injection de 10 cm³ de solution de saccharate de fer, suivie à 10 minutes d'intervalle d'une injection de P. T. C. P. à la dose ordinaire 5 % après 10 minutes, 0 après 1 heure.

Chez une femme atteinte d'hépatite avec angiocholite secondaire à une cholécystite lithiasique nous avons obtenu 20 % de P. T. C. P. après 1 heure pour une bilirubinémie de 0,75. Le lendemain après injec-

tion préalable de saccharate de fer en petite quantité, nous avons trouvé des traces de P. T. C. P. pour 0, 50 de bilirubine.

Ces recherches confirment par leur résultat le rôle important joué par les cellules de Kupffer dans la fonction d'arrêt du foie.

Nous avons montré antérieurement combien les phénomènes d'immunisation influençaient dans un sens favorable la fixation de protéines étrangères, de corpuscules inertes, de bactéries au niveau du foie et en particulier au niveau des cellules étoilées. De même Maurer et Gatewood ont pu noter chez un lapin immunisé antérieurement à une protéine étrangère que la concentration maxima de la P. T. C. P. dans le sang était moins élevée, l'élimination plus rapide que dans la normale. Chez un homme cinq fois vacciné par un vaccin mixte intra-veineux, ils purent faire une constatation analogue. Nous croyons pouvoir trouver dans ces observations un argument de plus pour le rôle important que le système kupfférien du foie joue dans la fixation du colorant.

De toute la série des expériences que nous venons de citer, il résulte que le colorant injecté aboutit finalement dans sa presque totalité aux voies biliaires. Des facteurs de distribution tissulaire, sanguine, rénale, hépatique cependant modifient la courbe normale de l'élimination du colorant. Le foie intervient pour drainer, par un mécanisme de dissociation, vers ses voies d'excrétion la plus grande partie de la substance d'abord absorbée sur les albumines du sang ou des tissus. Par contre le rein ne joue qu'un rôle de second plan en écoulant vers les urines une partie de la P. T. C. P. non excrétée par la bile.

Peut-être ne s'agit-il que d'une simple modification du seuil rénal. De toute façon il semble que le colorant subit à partir du moment où il est injecté jusqu'au moment où il apparaît dans la bile ou dans les urines plusieurs modifications physiques et chimiques. C'est ce qui fait que l'épreuve de la P. T. C. P. varie grandement suivant l'état momentané de l'organisme au moment de l'injection. Si nous pouvons trouver dans ses résultats des indications diagnostiques intéressantes, nous ne devons cependant pas oublier que bien des facteurs imprévus ou inconnus, interviennent pour enlever à cette épreuve sa valeur idéale et absolue de test de la fonction d'arrêt du foie.

5° ÉTUDE CLINIQUE DE LA MÉTHODE DE ROSENTHAL

Pour vérifier si les résultats positifs de l'épreuve ne se constataient qu'en cas d'intervention d'un facteur hépatique dans la genèse des troubles observés nous avons appliqué la méthode à quelques cas de grossesse simples ou compliqués de toxémie eclamptique et de vomissements incoercibles d'une part, à des affections très diverses néphrites, affections du tube digestifs, troubles diathésiques, maladies du sang, infections et syphilis primaire et secondaire d'autre part.

L'épreuve de Rosenthal donne toujours des résultats négatifs quand le foie n'est pas lésé ; par contre il semble que souvent la grossesse compliquée de troubles toxémiques s'accompagne d'une modification des résultats.

Nous avons étudié la valeur de l'épreuve de fixation de la PTCP dans 64 cas de lésions et affections du foie (ictère simple 4 cas ; ictère syphilitique 3 cas ; ictère par obstruction 2 cas ; ictères de causes diverses 3 cas ; cholécystites 11 cas ; lithiase biliaire sans crises 5 cas ; hépatites et hépatomégalies diverses 11 cas ; foie cardiaque 3 cas ; cirrhoses 18 cas ; cancers primitifs ou secondaires 6 cas). Nous avons trouvé des résultats positifs dans tous les cas où il existait une lésion du foie et nous avons pu montrer que le type de la rétention et de la courbe d'élimination peut varier suivant l'affection hépatique en cause.

On constate une rétention très marquée de la phtaléine tétrachlorée dans le cancer du foie, dans l'ictère par rétention prolongée, dans l'ictère catarrhal au début, dans l'ictère novarsénobenzolique et les autres ictères toxiques au début.

On constate une rétention moyenne de la phtaléine tétrachlorée dans la plupart des cirrhoses, dans l'ictère par rétention au début, dans l'ictère catarrhal au déclin, dans l'ictère novarsénobenzolique et les autres ictères toxiques au déclin, dans le foie cardiaque.

On constate une élimination fortement retardée du colorant dans les ictères par obstruction (lithiase ou cancer) et une disparition assez rapide (2 à 3 heures) dans les ictères par hépatite (ictères toxi-infectieux).

Pratiquement l'épreuve peut servir par l'étude de la concentration dans le sang au diagnostic entre un gros foie néoplasique ou de rétention chronique et un gros foie cirrhotique, par l'étude de la durée de l'élimination du colorant au diagnostic entre un ictère toxi-infectieux et un ictère par obstruction.

Il est évident que cette épreuve a besoin de la comparaison avec toutes les autres méthodes existantes d'exploration du foie pour acquérir sa vraie valeur en clinique. C'est ce que certains auteurs avaient déjà entrepris. Dans l'impossibilité de nous adresser à toutes les épreuves en même temps, nous nous sommes servis de la recherche, qui à notre avis se rapproche le plus du dosage des colorants dans le sang, de l'étude de la bilirubinémie. Les résultats ont été en général concordants avec l'épreuve de Rosenthal ; on trouvera dans le texte de notre travail les causes probables des discordances observées.

Dans certains cas nous nous sommes servis de la glycémie et glycosurie provoquées, de l'hémoclasie digestive, des rapports azotiques et nous renvoyons au texte pour les conclusions de ces recherches comparatives. Là encore, comme beaucoup d'autres auteurs, nous avons trouvé tantôt des concordances, tantôt des discordances

Doit-on en inférer qu'une méthode est bonne et l'autre mauvaise ? Et laquelle ? Tel n'est nullement notre avis. La clinique nous montre si un foie est malade ou non, mais le plus souvent elle

n'est pas capable de nous indiquer s'il est ou non insuffisant pour une fonction déterminée. Si les épreuves fonctionnelles donnent tantôt des résultats concordants, tantôt discordants, cela ne veut pas dire qu'elles s'opposent et s'excluent, comme ont voulu le prétendre certains. C'est tout simplement qu'elles s'adressent à différentes fonctions du foie. Widal et Abrami ont insisté sur le fait que « dans bien des cas les altérations fonctionnelles ne sont pas globales, mais dissociées » et N. Fiessinger avec H. Walter a montré que les troubles des différentes fonctions sont inégaux tant dans leur intensité que dans leur durée.

La méthode présente cependant à notre avis en dehors de son intérêt pratique un grand intérêt théorique, peut-être encore insuffisamment fondé. Explorant la fonction d'arrêt, on étudie, comme nous l'avons démontré, en même temps le comportement des cellules étoilées du foie, on s'adresse au système kupfférien. C'est donc l'épreuve fonctionnelle d'un véritable système histophysiologique du foie que pourrait représenter la méthode de dosage de la phtaléine tétrachlorée dans le sang. Permettra-t-elle vraiment une dissociation entre les lésions à proprement parler « hépatocellulaires » et « kupfférocellulaires » ? Arriverons-nous à trouver des maladies de la cellule étoilée et à les distinguer des maladies du parenchyme ? Cela nous paraît bien difficile à dire et il nous semble que la méthode de Rosenthal n'est pas assez précise pour de si délicats problèmes. Mais elle pourra servir de type pour des méthodes analogues plus fines qui permettront un jour de porter une lumière nouvelle dans le problème si obscur des affections chroniques du foie et notamment des cirrhoses.

b) FOIE ET MÉTABOLISME DE L'EAU

La fréquence des œdèmes que l'on rencontre dans certaines affections du foie pose le problème des rapports entre les troubles du foie et ceux de la rétention de l'eau par les tissus.

Il est évident qu'il ne s'agit pas de revenir ici sur l'importance des facteurs mécaniques dans les troubles de la diurèse, chez les hépatiques. Nous avons essayé de nous rendre compte s'il existait un facteur dyscrasique, par le moyen duquel la cellule hépatique serait susceptible d'intervenir sur l'imbibition aqueuse des tissus.

Dans le *domaine clinique* il existe une série de *cirrhoses*, qui ne paraissent d'ailleurs pas sûrement être du même type, qui s'accompagnent très rapidement, pour ne pas dire d'emblée, de troubles œdématigènes et Lemierre et Levêque ont bien étudié le mécanisme d'élimination de ces œdèmes dans les cirrhoses ascitogènes.

A côté de ces cirrhoses qui ne paraissent pas exceptionnelles et dont nous avons pu suivre le rythme d'élimination et d'imbibition aqueuse dans 3 cas, il existe des *hépatites subaiguës* qui peuvent s'accompagner d'œdèmes avec une telle rapidité, que l'on en arrive à incriminer l'intervention d'un facteur rénal. A tort, d'ailleurs, comme le prouve bien l'observation suivante :

Marguerite D., 27 ans, serveuse.

Syphilis avérée. Sans antécédents autres importants. Evolution rapidement mortelle d'un syndrome d'ictère infectieux. Les derniers jours œdèmes et anasarque des membres inférieurs, remontant en 3 jours jusqu'au rebord costal.

Foie : atrophique.

Autopsie : Hépatite sclérogène à évolution rapide. Sclérose à distribution et intensité très variable, de préférence périportale. En de nombreux endroits, la sclérose est intense. Des lobules entiers ont disparu. Les îlots hépatiques qui persistent présentent de la stéatose, signe de dégénérescence et une ébauche de transformation nodulaire. Le tissu conjonctif est fortement infiltré de lymphocytes et présente de nombreux néocanalicules. Dans son ensemble l'aspect est plutôt celui d'une hépatite subaiguë que celui d'une cirrhose.

Rein : Néphrite épithéliale minime. Stéatose de la partie basale des tubes contournés.

De tels cas posent la question des œdèmes d'origine hépatique sans la résoudre.

Dans le *domaine biologique et expérimental* on a invoqué de nombreuses hypothèses pour expliquer l'intervention directe d'un facteur hépatique dans la genèse des œdèmes.

La théorie d'une intervention hormonale analogue à celle de la thyroïde et de l'hypophyse a été défendue par Molitor et Pick, qui prétendent avoir obtenu des effets diurétiques par des extraits de foie, et par Pick et Wagner à la suite d'expériences physiopathologiques sur une fillette de 9 ans présentant une tumeur volumineuse et bénigne du foie.

La théorie d'un système de barrage au niveau même du foie a été préconisée par Mautner et Pick. Se basant sur les travaux d'Arey et Simonds et de Jaffé qui ont trouvé d'énormes couches de musculature lisse disposées circulairement autour des veines hépatiques du chien, ces auteurs admettent l'existence de spasmes de ces vaisseaux susceptibles de porter une entrave sérieuse à la circulation hépatique et générale. Des expériences très démonstratives par l'injection d'histamine par la voie veineuse ont provoqué chez le chien et le chat une augmentation notable du volume du foie par spasme intense des veines hépatiques, tandis que le lapin dépourvu de ce système de barrage intrahépatique n'offre aucune réaction du même ordre.

La théorie d'une action du foie sur la tension osmotique des protéines tissulaires et celles des protides du sang a été développé par Lenaz. Pollitzer et Stolz par l'introduction de sels mercuriels dans l'organisme ont apporté à cette théorie une contribution importante. L'injection de « Novasurol » amène une véritable déperdition aqueuse des albumines de l'organisme — le plus souvent d'ailleurs compensée dans les heures suivantes par une soif intense — et paraît démontrer l'importance de l'imbibition aqueuse des tissus sous l'influence de troubles hépatiques.

Dans des recherches expérimentales sur 8 chiens ayant subi soit des intoxications au chloroforme ou au phosphore, soit la ligature du cholédoque nous avons recherché les éléments du métabolisme de l'eau, en partie avec le Dr. R. Cahn, sans toutefois pouvoir arriver à des conclusions vraiment nettes.

QUATRIÈME PARTIE

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE DU CANCER

Problèmes étiologiques

Le cancer des animaux. (Annales de Médecine, 1920.) (En collaboration avec M. G. Roussy.)

Le cancer des plantes. (Annales de Médecine, 1922.) (En collaboration avec M. G. Roussy.)

Le cancer expérimental. (Annales de Médecine, 1921.) (En collaboration avec M. G. Roussy.)

Le cancer des poules. (Presse Médicale, avril 1923.) (En collaboration avec M. G. Roussy.)

Problèmes biochimiques

Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales. (C. R. Soc. de Biologie, mars 1922.) (En collaboration avec M. J. Troisier.)

Action cytologique du calcium et du potassium sur la cellule cancéreuse. (C. R. Soc. de Biologie, juillet 1922.) (En collaboration avec M. J. Troisier.)

Voir également sous : *Métabolisme minéral.*

Problèmes pathogéniques

Pathogénie des mitoses. (C. R. Soc. de Biologie, mai 1923.) (En collaboration avec M. Fiessinger.)

Biologie du cancer, in article « Cancer », du Nouveau Traité de Médecine, 1922.

Biologie du cancer in article « Cancer », 2e édition 1928.

L'immunité dans le cancer. (Biologie Médicale, 1923.) (En collaboration avec M. G. Roussy.)

Les cultures cellulaires et le problème du cancer. (Annales de Médecine, 1926.) (En collaboration avec M. G. Roussy.)

Le cancer au goudron. (Strasbourg-Médical, 1926.)

Problèmes anatomopathologiques

Cancer polymorphe du pylore avec métaplasie épithéliale. (Bulletin de l'Assoc. Franç. pour l'Etude du cancer, mars 1921.) (En collaboration avec M. C. Oberling.)

Un cas de tumeur maligne double de la langue. (Bulletin de l'Assoc. Franç. pour l'Etude du cancer, décembre 1920.)

Coexistence de quatre tumeurs indépendantes. (Bulletin de la Soc. Anat., mars 1920.)

Myomes malins de la paroi gastrique (in Thèse de Heckel, Strasbourg 1919.)

Etudes des fibromyomes de l'intestin, in Contribution à l'étude des tumeurs bénignes de l'intestin grêle, des fibromyomes en particulier (par P. Brocq et I. Hertz.) (Revue de Chirurgie 1921.)

Cancer aigu du sein. (Bulletin de la Soc. Anat., juin 1922.) (En collaboration avec M. L. Giet.)

Problèmes diagnostiques et thérapeutiques

La valeur des recherches de laboratoire dans le diagnostic du cancer. (Journal Médical Français, novembre 1922.)

Etude cytologique des épanchements cancéreux. (Société de Médecine du Bas-Rhin, juillet 1924.) (En collaboration avec M. V. Arnovljevitch).

Septicémie foudroyante après traitement radiothérapique d'un cancer de l'utérus. (Société de Médecine du Bas-Rhin, janvier 1924.) (En collaboration avec MM. G. Ferry et A. Cuny.)

Le métabolisme minéral au niveau du tissus cancéreux. Considérations sur une thérapeutique nouvelle du Cancer. (Strasbourg-Médical, 1926.)

Etude d'ensemble

Article « Le Cancer » in tome V du Nouveau Traité de Médecine. (Roger-Widal-Tessier.) (En collaboration avec M. G. Roussy.) 1re édition, mai 1922. 2e édition, 1928. (En collaboration avec MM. G. Roussy et R. Leroux).

IV

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE DU CANCER

Nous avons commencé nos recherches et travaux sur le cancer dès 1920 sous la direction et avec l'appui bienveillant de notre maître le Prof. G. Roussy, et depuis cette époque nous n'avons jamais abandonné cet objet de nos recherches, tendant à aborder le problème aussi passionnant que mystérieux de la *cancérisation cellulaire* par les voies les plus différentes.

L'article « Le Cancer » du tome V du « Nouveau Traité de Médecine » (Royer-Widal-Teissier) pour la rédaction duquel nous fûmes le collaborateur du Prof. G. Roussy représente la première grande monographie du cancer, dans laquelle les problèmes de la « cancerologie » sont envisagés sous la plupart de leurs aspects. On y trouvera certaines de nos recherches et de nos conceptions qui n'ont pu trouver place ici. La différence de volume entre la 1re (1922) et la 2e édition (1928) de cet article, parues à 5 ans de distance, permet de mesurer l'importance des matières qui s'accumulent tous les jours dans la question de « Cancer ».

Dans ce chapitre nous résumerons uniquement les points sur lesquels notre contribution avec M. G. Roussy représente un apport vraiment original. Ce sont des questions que nous avons élucidées, des faits nouveaux que nous avons apportés, des opinions erronées que nous avons définitivement liquidées, et dont nous avons eu la satisfaction de voir les résultats et conclusions peu à peu acceptés par la majorité ou la totalité des chercheurs.

Nos travaux ont été d'ordre expérimental, anatomopathologique et clinique. Ils concernent surtout les cancers épithéliaux ; les autres cancers représentent des particularités qui en limitent l'intérêt général et dont nous avons discuté certaines par la suite.

Nous avons essayé de démontrer, pour la première fois croyons-nous, que la question du cancer doit être complètement déplacée et que l'on ne doit plus continuer à l'envisager comme appartenant exclusivement au domaine de l'anatomie pathologique. C'est ainsi que nous avons été amenés dans ce travail qui restait cepen-

dant encore dans les limites classiques du cancer, à faire à la biologie générale et à l'expérimentation une large place à côté de l'anatomie pathologique. Les idées que nous avons voulu faire ressortir de cette étude très large du problème, sont surtout celles de la polyétiologie du cancer et celle de son caractère spécifique en tant que maladie de la cellule et non de l'organisme, affection purement locale à son début et non générale. En effet, tandis que dans le cadre des maladies infectieuses la notion de la phase bacillémique, précurseur de la fixation immunisante sur un organe ou un tissu quelconque, tend de plus en plus à se faire jour et se fonde sur des arguments indiscutables pour un bon nombre de ces maladies, dans les cancers c'est toujours l'individualité cellulaire qui se place au premier plan, qui remplace la solidarité fonctionnelle de l'organisme et en devient bientôt l'ennemi le plus acharné. On retrouvera dans la suite des travaux que nous donnons le fil de cette idée de pathologie générale, dont nous avons fait la base de notre conception du cancer et de toutes les conséquences théoriques ou pratiques qui en découlent.

I. LE PROBLÈME ÉTIOLOGIQUE DU CANCER

Jusqu'à ces dernières années encore les auteurs poursuivant l'étude du cancer pouvaient être groupés sans peine en deux catégories, suivant qu'ils acceptaient ou non la doctrine infectieuse du cancer. Le petit nombre des éclectiques qui ne croyaient ni devoir embrasser complètement la théorie exogène du cancer ni rejeter complètement les arguments de la théorie endogène, s'est rapidement accru depuis que l'étude du cancer des animaux et des plantes et du cancer expérimental a rénové la question. Nous avons montré que le cancer des végétaux est une maladie absolument comparable au cancer des animaux et nous avons insisté sur son origine régulièrement exogène. Ce fait est d'autant plus intéressant que dans l'étude du cancer des animaux on rencontre de nombreux exemples d'une prédisposition constitutionnelle dans le déterminisme des tumeurs. Il en résultait donc deux séries de facteurs dans l'ensemble étiologique : les uns d'ordre endogène et se résumant dans la prédisposition au cancer, les autres d'ordre exogène et groupant les « accidents », causes immédiates du cancer. Il nous a été possible de démontrer par l'étude du cancer expérimental et par certaines expériences personnelles, que l'on pouvait à peu près toujours retrouver l'intervention combinée de ces deux facteurs dans l'étiologie du cancer. Cette synergie étiologique s'établit sur une large échelle, de telle sorte que la participation proportionnelle de chacune des deux causes peut être inverse, les tissus prédisposés pouvant répondre à des sollicitations cancrogènes qui sont souvent insignifiantes et peuvent même passer complètement inaperçues. Mais tandis que le premier des deux facteurs, la prédisposition, le terrain, restait encore tout à fait obscur et inaccessible à l'étude expérimentale et analytique, au contraire les causes occasion-

nelles du cancer se dissociaient et paraissaient chacune répondre à un type de cancer pour un animal déterminé. Cependant on ne saurait assez se garder d'aller trop vite et trop loin dans la division analytique de ces causes. C'est pourquoi nous avons proposé d'en rester pour le moment à la distinction en causes mécaniques et physiques, chimiques et biologiques, d'autant plus que chacune de ces causes trouve dans les Rayons X et le Radium, le goudron et les parasites un argument expérimental en même temps qu'un moyen d'étude. L'exploitation plus complète de ces moyens de recherche dans leur application aux différentes espèces nous montrera leur valeur respective suivant le terrain sur lequel on agit. Pour le moment la multiplicité des causes et la nécessité d'un facteur endogène prédisposant sont les seules acquisitions tout à fait constantes et inattaquables qui ressortent d'une foule de recherches et d'une poussière de travaux sur l'étiologie du cancer.

II. LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE DU CANCER

Si dans le cancer un grand nombre de causes peuvent intervenir pour réaliser la transformation néoplasique, celle-ci semble au contraire s'effectuer suivant un mode toujours semblable. D'après le résultat de nos recherches sur les stades initiaux du cancer au goudron, d'après l'étude de coupes du cancer des poules dans ses premières phases de développement et enfin d'après l'examen d'un certain nombre de cas humains biopsiés tout à fait au début de leur évolution nous avons pu conclure qu'il existe deux phases bien distinctes dans le développement initial du cancer : ce sont la *cancérisation de la cellule* et la *cancérisation de l'organisme.* Le second processus ne présente presque aucune difficulté d'interprétation, puisqu'il n'est pas plus malaisé d'admettre la migration d'une cellule vivante propre que celle d'un germe étranger quelconque. Le mécanisme pathogénique de la cancérisation cellulaire est au contraire un des problèmes les plus complexes de la pathologie générale. On peut distinguer dans cette cancérisation l'acquisition de deux qualités nouvelles, celle d'un pouvoir mitotique c'est-à-dire d'une croissance considérablement accrue et celui d'une capacité infiltrante, « histolytique » également fortement augmentée. Ce sont ces deux qualités biologiques « nouvelles » que nous avons étudié successivement.

1° *Les divisions cellulaires.* — Si l'on remonte à l'origine du cancer on retrouve très fréquemment toutes les caractéristiques d'une inflammation, puis d'une hyperplasie, enfin d'une tumeur bénigne, ensemble pathogénique que le Professeur Ménétrier a le premier réuni et précisé sous le nom des stades précancéreux. L'étude histologique fait apparaître très rapidement les différences fondamentales qui distinguent ces processus et permettent en quelque sorte d'opposer le cancer à l'inflammation, surtout quand elle est due à une infection.

En effet, l'inflammation est caractérisée par la solidarité conjonctivo-vasculaire de la réaction et par sa tendance à la généralisation. Toutes les cellules du même type tissulaire qui participent à la défense présentent au même moment une forme de réaction absolument parallèle et si celle-ci se manifeste de préférence sur un seul point il n'ent est pas moins certain que de loin ou de près toute les cellules de l'organisme contribuent à la défense comme en témoignent les signes généraux en clinique et les signes humoraux en immunologie. Cette participation de l'organisme donne au processus réactionnel la tendance à une expression aussi forte et aussi rapide que possible dans chaque cas et en particulier notre étude des capacités réactionnelles des tissus conjonctivo-vasculaires (voir ce chapitre) fait ressortir tout ce qu'elle a de coordonné et de systématisé dans son évolution. Un fait en résulte avant tout, c'est que le tissu porteur de la maladie, lui résiste ou succombe.

Dans le cancer on constate exactement l'inverse, la cellule devient seul acteur et toute l'évolution converge et aboutit à la localisation strictement cellulaire et parfois même pauci- ou unicellulaire de la réaction. La première condition de la réalisation du cancer — au moins épithélial — est la limitation de la réaction. Aussi les grands processus inflammatoires ne provoquent-ils jamais le cancer, tandis que les petites réactions locales, continues et le plus souvent presque imperceptibles sont un des facteurs principaux de la carcinogénèse. La réaction générale de l'organisme s'est épuisée ou au contraire n'est jamais apparue et ce sont des éléments locaux qui ont entrepris la défense. Celle-ci après une phase plus ou moins longue d'« usure » du tissu conjonctif finit par atteindre la cellule épithéliale qui finit par présenter des signes de souffrance et de réaction. Le plus souvent elle dégénère et périt, parfois elle s'hypertrophie et résiste ; dans nombre de cas les deux processus coexistent. Cette résistance de la cellule qui lui permet de survivre à la pénétration de substances toxiques peut dans certains cas devenir le point de départ d'une série de processus cellulaires *qui sont déjà des phénomènes cancéreux*, puisqu'on y voit apparaître des mitoses et normales et irrégulières en nombre exagéré.

On peut considérer les *mitoses* depuis les recherches modernes des histologistes comme le résultat d'une rupture d'équilibre entre le noyau et son protoplasme, liés dans leur fonctionnement normal par une relation à peu près fixe qui est tant de nature chimique que physique. L'accumulation en quantité exagérée de substances du métabolisme et surtout semble-t-il de déchets donne lieu dans le sol protoplasmique à des courants d'action, des chutes de pression, des variations de l'imbibition aqueuse et toute une série d'autres phénomènes corrélatifs que nous avons étudiés en détail dans plusieurs de nos articles dont les conclusions ont été acceptées par la plupart des biologistes. La conséquence de ces perturbations intracellulaires est la création de centres attractionnels ou pôles vers lesquels convergent les courants cytoplasmiques. Corrélativement la disjonction chromosomique du noyau s'opère suivant les mêmes lois physicochimiques. L'essentiel semble donc être la *multiplication des*

centres de condensation intracytoplasmique ou sphères attractives due à la multiplication des courants intracellulaires. Ceux-ci résultent de la dénivellation qu'entraînent à l'intérieur de la cellule les différences considérables de tension superficielle, pression osmotique, polarisation de surface qu'y provoquent l'accumulation de substances de déchets et en particulier des fragments amino-acides. Normalement cette accumulation se fait à partir d'un certain âge de la cellule et donne lieu à l'apparition de deux centres attractifs et de mitoses bipolaires ou régulières : pathologiquement le nombre des sphères attractives peut être considérablement augmenté et ainsi s'expliquent les mitoses pluripolaires.

Dans les tissus normaux les mitoses se font dans des zones limitées, tandis que dans le cancer elles se font sans ordre ni limitation. Nous avons pu par certaines recherches expérimentales obtenir même dans les tissus « normaux » des mitoses pluripolaires, tout à fait irrégulières et l'étude systématique des phénomènes de régénération tant dans les viscères qu'au niveau de la peau nous a montré nettement l'influence des phénomènes de désintégration dans le voisinage sur les mitoses régénératrices. Dans les conditions physiologiques on rencontre les mitoses presque uniquement au niveau du versant biologique (Prenant) qui sépare deux zones tissulaires à métabolisme différent et dont le témoin histologique est cette zone d'indifférence épithélioconjonctive ou vitrée sur laquelle se porte une partie des recherches histophysiologiques actuelles. Dans le cancer on trouve rarement plus de deux ou trois mitoses pluripolaires accollées et le plus souvent elles sont séparées et entourées chacune par des cellules en nécrobiose plus ou moins avancée. La fréquence des mitoses intratissulaires en marge de zones à métabolisme différent montre l'importance pour ce phénomène du travail biochimique qui se fait au voisinage de la cellule. Comme c'est le protoplasme qui en subit le premier la répercussion on peut admettre dans ces cas la mise en train de la mitose non par la surproduction spontanée de substances de déchet à l'intérieur de la cellule, mais par l'introduction de substances, peut-être également de déchet venant de l'extérieur. Ainsi avons-nous pu opposer aux mitoses spontanées, telles qu'elles existent en un certain nombre de cas normaux, les mitoses provoquées qui caractérisent la presque totalité des cas pathologiques, la cause provoquante étant réalisée par l'irruption à l'intérieur de la cellule de substances du voisinage.

Ce phénomène apparaît particulièrement net dans le cancer, où la perméabilité des membranes cellulaires est exagérée d'une façon notable. On peut constater, en effet, comme première phase de la réaction cellulaire aboutissant au cancer une rupture de la solidarité cellulaire qui forme les tissus. Les cellules se désagrègent, perdent leurs filaments connectifs et modifient leur membrane vis-à-vis des nouvelles surfaces qu'elles affrontent. Ainsi se rompt l'unité histologique du tissu lésé, qui bien avant avait perdu déjà son unité physiologique. On doit considérer en effet les tissus comme des syncytiums physiologiques, comme un ensemble pourvu d'un méta-

bolisme commun et unique, fait qui s'illustre particulièrement bien par l'étude des cultures tissulaires. Tout élément étranger à ce tissu intervient dans un sens perturbateur, qui bien souvent dans l'harmonie régulatrice de l'organisme se traduit par une modification de la différenciation de partie ou totalité du tissu. Quand au contraire les besoins de la défense absorbent en entier les capacités réactionnelles de la cellule, quand surtout elle se trouve à lutter individuellement contre l'action pathogène faible et continue de l'agent cancrogène, elle rompt sa solidarité physiologique, puis sa solidarité histologique. Le plus souvent elle succombe à cet isolement, mais peu à peu la libération des influences du voisinage s'opère plus nettement et plus facilement. Il se fait un certain travail d'accoutumance dans lequel la cellule se dépouille de l'influence différenciatrice de son voisinage, accumule les substances de nutrition et déchet et se crée un métabolisme propre et indépendant. Cette *individualisation* cellulaire est le phénomène princeps de la *carcinogénèse* et la cellule une fois arrivée à ce stade est virtuellement déjà une cellule cancéreuse. Elle ne le devient de fait que si les tissus voisins, ne résistent pas à son action propre par une réaction efficace, si la cancérisation cellulaire peut aboutir à la cancérisation de l'organisme.

Nous n'insisterons pas ici sur la *cancérisation de l'organisme,* qui dépend de facteurs biologiques nouveaux, notamment du *terrain,* sur lequel nous aurons à revenir par la suite. A signaler que le cancer s'il affecte souvent histologiquement un type voisin de celui de son tissu d'origine, surtout si l'on se rapporte à l'aspect embryonnaire, peut dans certains cas présenter des variations et des mutations de son premier type qui ont fait l'objet de nombreuses discussions. Nous avons particulièrement étudié les formes de *métaplasie* dans le cancer en montrant qu'il peut exister deux types de métaplasie, une métaplasie de la tumeur originelle et une métaplasie des métastases. La métaplasie c'est-à-dire la transformation d'un épithélium cylindrique en épithélium pavimenteux ou pavimenteux stratifié, ou inversement d'un épithélium plat et pavimenteux en épithélium cylindrique s'observe dans de nombreux cas physiologiques, ou pathologiques. Elle se développe le plus souvent sous l'influence d'irritations chroniques et peut représenter parfois un stade précancéreux. Dans ces cas le cancer qui se développe peut garder le type cellulaire métaplasié, en raison de la persistance de la cause métaplasiante, et ne reprendre son type originel que dans les foyers à distance ou même le conserver dans ses métastases. Beaucoup plus rarement, c'est la métastase qui subit la transformation métaplasique, tandis que la tumeur-mère n'a pas varié. Les causes de métaplasie sont aussi nombreuses que celles de cancérisation et on n'est guère arrivé encore à préciser leur mécanisme. Ces métaplasies sont surtout importantes parce qu'elles ont prêté à de nombreuses erreurs d'interprétation et de diagnostic ayant fait prendre des métastases d'une même tumeur pour des tumeurs multiples et des tumeurs épithéliales pour des tumeurs conjonctives. Les *tumeurs multiples* sont particulièrement intéressantes à étudier à cause de leur importance pour l'interprétation nosologique du cancer. Nous y sommes

revenus à plusieurs reprises soit à l'occasion d'observations, soit à propos de l'immunité dans le cancer.

De tout ce qui précède il ressort que le cancer, maladie de la cellule, n'affecte en rien dans ses premières phases l'organisme. C'est ce qui explique la fréquence avec laquelle on peut observer plusieurs cancers du même type ou de type différent dans le même organe ou appareil ou dans des organes différents. Ces maladies locales multiples n'ont aucune influence l'une sur l'autre, elles évoluent chacune pour son propre compte, peuvent essaimer des métastases combinées ou séparées et aboutir à des complications multiples. L'organisme peut subir l'atteinte générale de chacune de ces tumeurs, dont la combinaison accélérera parfois l'évolution fatale, mais il ne réagit que localement contre ces maladies locales. Tout ce qui a été dit à propos des réactions générales de l'organisme contre la cancer en tant que réactions spécifiques repose sur des erreurs. Seuls les déchets dont la fonte des tissus cancéreux ou cancérisés inonde ses humeurs provoquent des phénomènes réactionnels qui se rapprochent de ceux de toutes les maladies consomptives. Il n'existe pas jusqu'à présent d'immunité anticancéreuse de même qu'il n'existe ni de germe spécifique du cancer ni de traitement spécifique. La présence ou la guérison d'une première tumeur n'empêche pas l'apparition, ni simultanée ni postérieure d'une deuxième tumeur ou même de plusieurs. Nous avons largement insisté sur ces faits à plusieurs reprises et leur importance ne saurait assez être soulignée en raison des obligations prophylactiques qu'ils imposent au médecin.

III. LE TERRAIN DU CANCÉREUX

La question du terrain dans le cancer est d'une importance équivalente à celle des causes extérieures, puisqu'aucun cancer n'arrive à se développer sur un animal qui n'y est pas prédisposé. L'étude de cette question présente de nombreuses difficultés d'ordre clinique, anatomique et biologique et même l'expérimentation ne s'y prête pas facilement. La similitude des aspects histologiques montre bien que ce ne sont pas des différences grossières de structure architectonique qui interviennent au premier chef dans la constitution particulière et individuelle d'un organisme, mais bien plutôt des variations plus fines de la composition des tumeurs. On a pu dire que ces différences tiennent à des facteurs physicochimiques, mais même si cette hypothèse était exacte, elle n'aurait que le désavantage de soustraire à nos moyens d'investigation actuels ces caractéristiques trop substiles. L'étude chimique a par contre permis d'obtenir déjà un certain nombre de résultats, dont l'application pratique n'est encore qu'ébauchée.

Les analyses de substances organiques bien que difficiles à réaliser à l'heure actuelle, semblent démontrer cependant qu'il n'intervient pas de substances nouvelles, étrangères à la constitution

protéïnique élémentaire de notre organisme, dans le métabolisme du tissu cancéreux. Il semble que les substances qui s'y trouvent soient en majeure partie des *acides aminés* dont les rapports quantitatifs sont complètement différents de la normale et c'est ce qui explique, en partie au moins, et les phénomènes locaux (mitoses, perméabilité exagérée) et les phénomènes généraux tributaires de l'évolution du cancer.

L'analyse et le dosage des éléments minéraux plus accessibles à des procédés précis ont fait dès 1900 l'objet de certaines recherches et déjà à cette époque Beebe avait montré une différence considérable du rapport du potassium au calcium entre les tissus normaux et cancéreux. L'augmentation du potassium dans le tissu cancéreux a depuis été retrouvée par tous les auteurs qui ont étudié la même question, notamment Glowes et Friesbie et Waterman.

Nous avons entrepris une série de recherches destinées à établir la proportion du calcium et du potassium dans les tissus normaux et pathologiques et sommes arrivés à des conclusions intéressantes quant à la genèse du cancer. Notre technique a été toujours la même : dosage chimique du calcium (par l'oxalate et le permanganate) et du potassium (réactif de de Koning) recherche histochimique des mêmes éléments (procédés de Mc. Callum), étude histologique et cytologique (sur coupes et sur fond noir), étude biologique (inoculation de fragments de tissu par greffe). Nous n'avons fait cette étude que sur une seule espèce, la souris, et sur un seul type de tumeur, l'épithélioma mammaire. Aussi n'avons-nous conclu que par analogie au cancer humain.

Dans les tissus normaux de la souris le quotient K/Ca présente des variations assez importantes :

Foie 5.410 ; poumon 0.920 ; tissu musculaire 0.610 ; tissu conjonctif (avec graisse) 0.053 à 0.720.

Dans les tissus inflammatoires (septicémie pneumococcique) on trouve :

Foie 4.210 ; tissu musculaire 0.912 ; tissu conjonctif 1.51 à 3.91.

Dans les tissus cancéreux on trouve sur une série de dosages les moyennes suivantes :

Prolifération forte 15 à 20 ; prolifération moyenne 10 à 15 : prolifération faible 5 à 10 ; pas de tendance prolifératrice moins de 5 ; on peut trouver exceptionnellement des quotients qui s'élèvent jusqu'à 57 et d'autres qui s'abaissent jusqu'à 0.049 ; il peut donc y avoir des écarts très considérables.

Dans les rares cas où nous avons pu obtenir du tissu paracancéreux en quantité suffisante et suffisamment libéré de tissu cancéreux nous avons trouvé les quotients 0.12 ; 0.53 ; 0.67 et 4.61, ces chiffres ne correspondent nullement dans leur progression à des tendances proliifératrices croissantes ou décroissantes du cancer de voisinage.

L'étude histologique permet de vérifier l'infiltration du tissu cancéreux que mesure l'étude biologique de la greffe suivant les principes que nous avons établis avec J. Troisier. Cette greffe évolue d'une façon toute différente suivant sa teneur en calcium (ralentissement) ou en potassium (accélération) que nous avons pu modifier à volonté. En même temps l'étude histochimique montre une accumulation intraprotoplasmique diffuse du calcium, particulièrement nette quand la tumeur évolue lentement et une accumulation surtout périnucléaire de potassium, très intense quand la tumeur progresse vite. Cependant l'imprégnation calcique ne chasse pas le potassium, et l'imprégnation potassique ne fait pas

beaucoup diminuer le calcium. Il semble au contraire que partant d'un taux donné de calcium et de potassium les tissus possèdent une capacité de résorption de calcium à peu près constante, mais qui atteint dans le tissu cancéreux parfois 25 fois le taux initial sans inhiber le métabolisme au point de « tuer » les cellules, tandis que pour le potassium elle ne dépasse presque jamais le triple du taux initial.

Nous avons enfin pu observer avec M. G. Roussy les modifications intracellulaires que provoque l'accumulation de ces minéraux à l'intérieur des cellules cancéreuses. Le potassium provoque un état de dilution protoplasmique qui se traduit par une exagération des phénomènes vitaux et une accélération évolutive, tandis que le calcium provoque une condensation cytoplasmique à laquelle répond un ralentissement évolutif.

Ces expériences mettent particulièrement bien en évidence le rôle que jouent le calcium et le potassium dans le mécanisme évolutif du cancer, d'autant plus que nous avons pu démontrer pour la première fois par des dosages successifs la perméabilité exagérée de la cellule cancéreuse vis-à-vis de l'un et l'autre des deux éléments. Le rythme vital du tissu cancéreux est réglé en partie, sinon totalement par la variation proportionnelle des deux minéraux, qui se fait dans de larges limites au-dessus du taux initial. La capacité d'absorption saline peut aller, chez la souris, pour le potassium jusqu'au triple, pour le calcium jusqu'à 25 fois le taux initial avant d'entraver définitivement les phénomènes vitaux et l'évolution des greffes. Il y a donc une variation beaucoup plus importante, très souvent une cumulation du calcium, qui peut atteindre finalement la limite de la vitalité du cancer. Ce calcium d'après certaines de nos recherches non encore publiées semble être soutiré aux tissus (le plus souvent conjonctifs) du voisinage dans lesquels le cancer s'avance en y « drainant » les substances nécessaires et en y accumulant ses déchets, dont certains ont un pouvoir protéolytique très important, mais carctéristique déjà des tissu épithéliaux à l'état normal (Champy).

Nous avons étudié longuement les variations du calcium sanguin dans le cancer et le remplacement par la voie sanguine des substances drainées par le cancer, mais nous n'avons obtenu que des variations peu significatives et rien n'indique que le sang abandonne au cancer une partie de sa teneur en calcium. Il semble donc que les tissus soient livrés à leurs propres moyens dans leur défense anticancéreuse et il est possible que cette défense tienne en partie au taux du calcium et du potassium dans les tissus sains péricancéreux.

Cette question, étudiée dans notre thèse, joue un rôle fondamental dans la constitution du terrain des cancéreux et en général de toutes les maladies infectieuses. Le pouvoir de fixation de chaux varie avec l'âge, avec la race et avec le sexe. Il existe des époques où les tissus en perdent en grosse quantité et elles semblent correspondre aux grandes époques physiologiques de la puberté, de la méno-

pause ou de la cinquantaine. Ceci explique peut-être la malignité du cancer dans le jeune âge (sa fréquence étant moindre en raison de la tendance si caractéristique du jeune organisme à la généralisation des réactions) et son importance à l'âge adulte, tandis que dans la vieillesse la sclérose intense et la constitution calciphile du connectif donnent au cancer un caractère bénin, local et exceptionnellement mortel par généralisation. Dans cette question du terrain le calcium intervient donc très largement et on ne saurait assez en tenir compte dans des recherches futures.

IV. PROBLÈMES PRATIQUES

LE DIAGNOSTIC DU CANCER

Moyens cliniques.

On sait toute l'importance d'un diagnostic précoce du cancer. Nous y avons insisté à différentes reprises pour montrer les moyens dont nous disposons pour y arriver le plus rapidement possible.

Suivant les possibilités de diagnostic, on peut diviser les cancers en deux groupes : les *cancers accessibles* et les *cancers inaccessibles* à l'examen direct.

Dans le premier groupe, la séméiologie fonctionnelle et physique et les commémoratifs du malade permettent, par la synthèse des symptômes, de poser un diagnostic de probabilité et même de quasi-certitude. Il suffira d'un seul élément, la *biopsie*, pour obtenir le plus souvent un diagnostic de certitude.

Cependant même l'étude histologique d'un fragment prélevé ne donne pas toujours l'élément de certitude nécessaire à notre diagnostic et il existe des cas dans lesquels la question restera en suspens. Ce doute est dû à deux facteurs qui sont venus compliquer l'étude du cancer ; un facteur *biologique* et un facteur *histologique.*

Les recherches récentes, en particulier sur le cancer du goudron, ont mis en évidence toutes les phases que traverse le tégument irrité avant de devenir cancéreux. Si l'on cesse par exemple le badigeonnage local après environ quatre mois d'application quotidienne, on voit la souris rester dans un même état « normal », c'est-à-dire sans prolifération cutanée apparente pendant environ deux mois (Bang). Puis survient une corne ou une surélévation papillomateuse qui pousse lentement en hauteur sans pénétrer dans la profondeur des tissus séparés de la couche malpighienne par l'épaississement vitré de la basale. Si à cette époque on prélève ce papillome *histologiquement bénin* pour le greffer dans la cuisse du même animal, ainsi que l'a montré Murray, on voit cette greffe donner un cancer. Cette tumeur cancéreuse par autogreffe est identique au cancer

qui après neuf mois de badigeonnage se développerait au même endroit.

On peut donc diviser l'évolution qui précède l'apparition d'une tumeur *histologiquement maligne* en une *phase de latence biologique* où rien ne fait encore prévoir le cancer futur, et une phase de *latence histologique* où l'examen histologique ne permet pas encore de reconnaître le caractère *biologiquement et cliniquement malin* d'une tumeur visible. Chez l'homme, malheureusement, cette phase du *précancer* est encore absolument inexplorée, et tout ce que l'on peut dire c'est qu'elle doit être parfois très longue puisque chez la souris qui vit pour ainsi dire dix fois plus vite que l'homme, elle dure de quatre à six mois !

Vis-à-vis d'une biopsie on devra donc être très réservé dans ses conclusions et *ne jamais se prononcer sans confronter minutieusement le résultat histologique et l'examen clinique*, si l'on ne veut pas enlever à celui-ci une grande partie de sa valeur et infirmer le *diagnostic de certitude* que nous donne cette synthèse.

Parfois cependant, en particulier dans certains cas de rectite ou métrite suspecte, l'étude histologique ne permettra pas de conclure nettement et le diagnostic restera un *diagnostic de probabilité.*

Ce diagnostic de probabilité histologique pourra reposer :

D'une part sur l'*aspect du parenchyme*, c'est-à-dire sur le nombre des mitoses normales et anormales qu'on y trouve ;

D'autre part sur les *transformations survenues au niveau du tissu conjonctif au voisinage de la tumeur* (*non du stroma*). Il semble en effet que tout au début du cancer et dès avant l'évidence de sa malignité hsitologique on puisse y découvrir une accumulation de monocytes et une transformation du tissu conjonctif simple en tissu élastique, décelable par l'imprégnation à l'orcéine acide (Bierich). Cependant ces modifications ne sont pas absolument constantes et si elles peuvent contribuer à étayer un diagnostic clinique déjà posé, elles ne pourront jamais suffire à le motiver toutes seules.

Ainsi même pour *le groupe des cancers accessibles*, le diagnostic peut parfois rester en suspens.

Il est évident que *le groupe des cancers inaccessibles* à l'examen direct ou à l'endoscopie pose des problème diagnostiques beaucoup plus complexes que le premier groupe. Ici le diagnostic ne sera jamais qu'un *diagnostic de probabilité* et la certitude biologiques ne pourra pas être acquise.

On peut diviser les moyens complémentaires qui sont à notre disposition en deux séries, comportant l'une le *cytodiagnostic* et la *radiologie*, l'autre les examens de sang.

Le cytodiagnostic peut être parfois d'une grande utilité. Il permet de reconnaître sur frottis des cellules considérées comme pathognomoniques du cancer. En général, il s'agit de grosses cellules atteignant jusqu'à 30 μ de diamètre, contenant 2 ou 3 noyaux, plusieurs enclaves et de grosses vacuoles ; très rarement on peut trouver des

cellules en mitose normale ou pathologique. La facilité de sa pratique qui n'exige qu'une seringue de 1 centimètre cube avec aiguille moyenne, quelques lames et une solution de bleu de méthylène à 1 p. 1,000 mérite qu'on en recommande chaudement l'emploi toutes les fois que cela sera possible. Ainsi pourront être reconnus certains cancers des séreuses, des méninges, du sang et même parfois des viscères, si l'examen clinique vient transformer en certitude les probabilités évoquées par l'examen des frottis.

La radiologie donne les dimensions et le siège d'une tumeur qui se place en obstacle sur le trajet d'un conduit physiologique, défigure les contours d'un organe compacte ou densifie un parenchyme physiologiquement transparent aux rayons X. Elle permet par l'étude des contours, de l'étendue et du développement de cette tumeurs, d'obtenir des données assez importantes pour circonscrire les éléments d'un diagnostic dans les limites d'une quasi-certitude. Elle ne donnera jamais un diagnostic de certitude complète en matière de cancer.

b) *Moyen paracliniques.*

A côté des recherches que nous venons de mentionner, on peut considérer toutes les autres comme des *moyens plus ou moins accessoires.* La non-spécificité du cancer est établie, tant par la multiplicité des agents qui le provoquent que par la multiplicité des formes de réponse à l'irritation cancrogène, suivant l'organisme ou le tissu intéressé. A part le comportement cellulaire qui est à la base de la cancérisation, on ne connaît encore aucun élément spécifique de la malignité d'une tumeur. On ne dispose par conséquent d'aucune caractéristique biologique du cancer. Aussi toutes les réactions basées sur l'examen du sang des cancéreux n'ont-elles qu'une valeur empirique, souvent très discutable, mais jamais une valeur de spécificité propre.

Ces réactions sont basées sur les *modifications secondaires* créées dans l'économie générale de l'organisme par la présence d'un cancer et sur la *composition du sang* qui en résulte.

Elles sont d'importance différente suivant qu'elles relèvent des troubles fonctionnels subis par l'organe qui se cancérise ou des viciations qu'entraîne plus ou moins rapidement dans tout organisme la présence d'un cancer à un endroit quelconque (infection, intoxication, insuffisance fonctionnelle).

Parmi les *viciations d'ordre local* nous ne ferons que signaler les nombreux syndromes que comporte la pathologie tumorale des glandes endocrines par exemple et qui parfois se traduisent soit par une modification spéciale de notre milieu humoral que peut révéler l'examen de laboratoire (glycémie, cholestérinémie, etc.), soit par des modifications de l'aspect extérieur et de la constitution (virilisme, hirsutisme, croissance anormale, basedowification, etc.).

Les viciations d'ordre général créées par le cancer dans l'organisme qu'il parasite amènent des modifications du métabolisme sanguin dont certaines ont trouvé une application pratique.

L'étude du sang du cancéreux pourra déceler des troubles cytologiques, chimiques et sérologiques.

Les *altérations globulaires* du sang des cancéreux n'ont que peu de valeur diagnostique. On trouve en général une diminution du nombre des globules rouges avec une diminution plus ou moins parallèle de la valeur globulaire, une diminution de la résistance globulaire et une augmentation du nombre des globules blancs, portant surtout sur les polynucléaires.

Les *modifications chimiques* du sang n'ont guère plus d'importance. M. Lœper a signalé une hyperalbuminose avec augmentation particulièrement marquée des globulines. L'azote uréique et non protéique du sérum est parfois légèrement abaissé (Theis et Stones, Ruth), les amino-acides et la teneur en acide urique ne varient guère. Le rapport lipocholestérique du sérum qui serait de 0,60 dans la normale pour M. Lœper, semble modifié dans le cancer par augmentation des lipoïdes et diminution de la cholestérine. Enfin la glycémie ne varie guère chez le cancéreux.

En somme rien n'individualise nettement le chimisme sanguin du cancéreux et pas plus des dosages du sang que des dosages des urines, on ne peut tirer une conclusion définitive quant à la présence d'un cancer, au moins dans les phases du début.

Cependant il est évident que la perturbation physiologique qui accompagne toujours la cancérisation doit créer des troubles secondaires dans nos humeurs et des recherches récentes ont essayé de les mettre en évidence et de les utiliser aux fins du diagnostic.

Les *réactions sérologiques appliquées au diagnostic du cancer* sont actuellement très nombreuses, mais aucune d'elles n'a abouti à des résultats satisfaisants en vue du sérodiagnostic du cancer. Si certaines d'entre elles apportent une contribution importante à l'étude biologique du cancer, il faut reconnaître qu'elles sont loin d'être utilisables dans la pratique, car aucune d'elles n'offre de garanties suffisantes tant au point de vue de la précision que de la constance de ses résultats.

La variabilité et l'inconstance des modifications du sérum présentées par les cancéreux expliquent le caractère aléatoire des méthodes de sérodiagnostic. De plus, leur apparition le plus souvent tardive leur enlève tout intérêt clinique et diagnostic.

Un grand nombre d'entre elles s'appuient sur l'instabilité des colloïdes du sérum cancéreux : floculation ou précipation plus facile des éléments du plasma ou du sérum (albumineux ou autres) ; d'autres sur son pouvoir de combinaison avec les acides gras ou les lipoïdes ; d'autres, sur la fixation du complément en présence d'extraits cancéreux, sur la recherche de ferments ou d'antiferments spéciaux ou sur des propriétés chimiques ou physiques particulières au sérum des cancéreux. Dans la 2e édition de l'article « Cancer » in Nouveau

Traité de Médecine nous avons largement discuté dans leurs détails techniques et leurs résultats pratiques presque toutes les réactions de ce type proposées jusqu'à présent.

Il apparaît avec une évidence de plus en plus grande que des *perturbations physico-chimiques très importantes sont à la base de la cancérisation de la cellule.* Certaines études encore incomplètes ont déjà établi des variations nettes de la concentration du sérum en ions H et OH (pH de Sjörensen) dans le cancer. On a signalé une certaine alcalose du sang cancéreux. Mais ces faits, encore isolés et fragmentaires, pourront peut-être un jour être réunis en un faisceau de symptômes biologiques du cancer dont l'utilisation dans un but pratique fera moins de difficultés. Il est à espérer enfin que ces recherches permettent une moisson de faits assez importants pour qu'on puisse arriver à fouiller la *phase biologique et préhistologique* du cancer dont l'importance dans la prophylaxie et le traitement du cancer ira sans cesse grandissante. Actuellement, on ne peut encore rien en tirer pour le diagnostic du cancer.

En résumé, on doit considérer actuellement que l'examen du sang ou des urines n'a aucune valeur propre pour le diagnostic du cancer, que le cytodiagnostic et la radiologie peuvent fournir des données intéressantes et très utiles, que la biopsie permet parfois de poser un diagnostic de certitude. Mais tous ces moyens de recherches que nous fournit le laboratoire ne valent que par la comparaison avec la clinique et ne sont utilisables qu'en accord avec les résultats fournis par l'examen du malade. C'est dans ce cas qu'ils pourront confirmer certains symptômes fonctionnels ou physiques, mais jamais les remplacer, car le diagnostic du cancer comporte par sa définition même, un caractère biologique. Ce diagnostic une fois posé, l'examen du sang et des urines pourront par contre avoir une grande importance pour le pronostic du cancer.

2° TRAITEMENT

a) *Considérations sur une nouvelle thérapeutique du cancer*

La perméabilité exagérée des cellules cancéreuses au calcium, et leur capacité d'accumuler cette substance dans leur protoplame à un taux très élevé qui amène une réduction notable de leur vitalité et tendance prolifératrice, nous ont amené à proposer des essais thérapeutiques par calciation des tissus cancéreux. Ce traitement à caractère biochimique peut être réalisé assez facilement grâce à l'ionisation ou à l'osmose électrique, mais n'atteint que les tumeurs accessibles à une application directe. Par ce procédé on pourrait obtenir un ralentissement de l'évolution tumorale permettant éventuellement une plus grande efficacité des méthodes actinologiques actuellement en usage, en ajoutant encore au bénéfice des effets de la calciation ceux d'un rayonnement secondaire. Nos recherches nous ont parues encourageantes, mais insuffisamment démonstratives pour mériter une publication jusqu'à présent.

b) Importance des infections surajoutées dans le traitement curie-thérapique du cancer de l'utérus

L'observation suivante illustre bien l'importance de ces infections et les conséquences de leur ignorance.

Septicémie aiguë après introduction de radium dans un cancer nécrotique du col utérin

Mme Baq... Irma, 47 ans, de Thaon-les-Vosges, est admise à la Clinique chirurgicale A du Prof. Semert, le 6 novembre 1923.

Normalement réglée depuis l'âge de 15 ans, mariée à 24 ans, elle n'a ni enfants, ni fausse-couche. Ecoulements leucorrhéiques négligeables. Emphysémateuse, obèse, elle est sujette aux bronchites, aux palpitations ; ses jambes enflent légèrement le soir depuis une dizaine d'années.

Il y a un an, à la suite d'une ménorrhagie, elle consulte un médecin qui diagnostique un cancer inopérable du col utérin. Un traitement par le radium introduit dans la cavité cervicale est institué. Il est suivi de la fonte rapide de la tumeur, de la disparition de tous les malaises. Le col a subi une atrophie considérable ; il est devenu lisse et régulier.

En octobre 1923, un écoulement rosé, d'odeur mauvaise tachant son linge étant réapparu, elle consulte à nouveau son médecin qui l'adresse cette fois à la clinique chirurgicale, le 6 novembre.

A l'examen, la malade présente un état général bon, une constitution saine et robuste. A l'exception d'un léger écoulement sanglant mêlé de pertes blanches depuis trois jours, absence de tout trouble fonctionnel.

Par le toucher vaginal on constate l'atrophie quasi complète du col de l'utérus ; ce qui en subsiste est de consistance plus dure que normalement. Cette atrophie porte surtout sur la lèvre postérieure. Les culs-de-sac du vagin sont à peine marqués. A droite et en arrière légère infiltration du paramètre. L'utérus a cependant conservé une mobilité relative ; son corps est de consistance et de dimensions normales. A l'aide du spéculum, on aperçoit sur la lèvre antérieure du col une érosion qui saigne au moindre contact. L'examen du poumon révèle de l'emphysème et de la bronchite chronique. Le cœur est normal. L'urine contient des traces d'albumine.

Après désinfection soigneuse, durant 2 jours, de la cavité vaginale, le tube de 60 milligrammes de Radium est introduit avec les précautions habituelles dans la cavité du col le 8 novembre à 11 heures. Au cours de cette intervention, douleurs abdominales, vomissements, malaise général, lypothymies.

Le lendemain 9, ascension progressive de la température et du pouls ; péritonisme ; le ventre ballonné est particulièrement douloureux dans la fosse éliaque droite, mais il est souple dans toute son étendue. Malgré cet état, le tube de Radium n'est enlevé que le soir à 17 heures, soit 30 heures après son introduction dans le canal cervico-utérin.

Le 10 novembre : mêmes symptômes abdominaux, vomissements, biliaires absences de selles ; urines rares, foncées, albumineuses. On constate un foyer de râles crépitants fins et lointains à hauteur du hile du poumon gauche.

Le 15, sédation légère des symptômes pulmonaires et abdominaux. Expulsion d'ascris par les selles et par un vomissement.

Le 17, réascension de la température ; dyspnée plus grande ; signes abdominaux moins évidents. Le ventre moins ballonnée depuis 2 jours s'est encore assoupli. Le toucher vaginal ne provoque plus de douleurs au niveau du cul-de-sac droit ni en arrière comme les 5 jours précédents. Légère sensibilité persistante de la fosse iliaque droite au palper bimannel. La malade paraît toutefois de plus en plus infectée ou intoxiquée : un véritable état septicémique est apparu. C'est dans cet état que le 19, elle est transférée à la clinique médicale du Professeur Merklen. Le traitement institué à la clinique chirurgicale a consisté en application de glace sur le ventre les cinq premiers jours, en injections

vaginales chaudes matin et soir d'eau iodée ou d'eau boratée, en enveloppements tièdes, en ventouses sèches, en tonicardiaques.

Elle est amenée à la clinique médicale dans un état d'infection profonde avec un teint terreux des lèvres fuligineuses, la langue rôtie et ne répondant guère aux questions parce qu'elle est plongée dans un état de demi délire et de torpeur croissante.

L'examen médical révèle la présence de foyers bronchopneumoniques disséminés dans les deux poumons, plus nombreux à droite qu'à gauche. Les bruits du cœur sont très assourdis ; le pouls est régulier, accéléré, filiforme. Le foie n'est ni douloureux, ni augmenté de volume. La rate et les reins, ne sont pas palpables, mais il existe une sensibilité douloureuse de tout l'abdomen. Le toucher vaginal montre un col induré tel qu'il fut trouvé à l'admission, les suintements sont abondants et malodorants. Les urines sont plutôt rares et fortement colorées et contiennent une quantité appréciable d'albumine. La température oscille entre 38° et 40 . Système nerveux sans particularités.

C'est dans cet état de torpeur et de délire calme que la malade meurt malgré toutes les thérapeutiques stimulantes et antiseptiques employées ; après 7 jours de séjour à la clinique, soit 18 jours après l'introduction du Radium et le début, par conséquent, de ses accidents infectieux. 2 hémocultures faites en milieu aérobie n'ont pas permis de déceler un germe quelconque.

A l'autopsie tout confirme le diagnostic de septicémie. On trouve une rate infectieuse typique, une hépatite aiguë avec stéatose périportale, une néphrite épithéliale aiguë avec abscès miliaires, des petites ulcérations septiques au pylore et sur la corde vocale gauche et enfin une bronchopneumonie des lobes supérieurs et inférieur droits.

Au niveau des organes génitaux on constate un cancer du col utérin avec infection putride secondaire. Le col est presque complètement détruit, la cavité et le corps utérin sont fortement infiltrés, le Douglas est envahi par une pelvipéritonite fibrinopurulente ; du côté droit existe une salpingite aiguë suppurée avec pyosalpinx, des dimensions d'une noisette.

L'examen histologique de l'utérus montre un cancer glandulaire cylindrique relativement peu étendu, et n'atteignant que les couches superficielles du muscle utérin. Celui - ci est sclérosé sur une grande partie de sa paroi et présente une infiltration inflammatoire diffuse avec prédominance de polynucléaires ; relativement peu dense, elle se propage cependant jusqu'au tissu adipocellulaire periutérin dans lequel se trouvent des ilots inflammatoires. Aucun germe n'a pu être mis en évidence sous les coupes.

En résumé, il s'agit d'un cancer glandulaire de l'utérus datant d'un an et traité à cette époque par le radium avec succès. Le cancer récidivé a comme la première fois été traité par le Radium intracervical, mais cette fois avec un résultat catastrophal, pusique dès le soir, c'est-à-dire 6 heures après l'introduction du tube, les premiers malaises sont apparus. Ceux-ci témoignent d'une réaction péritonéale violente qui s'est un peu calmée par la suite, mais pour faire place à une septicémie qui ne devait pas tarder à enlever la malade en 16 jours. L'autopsie a confirmé le diagnostic, mais en même temps a permis de constater le faible développement de la récidive par rapport aux signes fonctionnels présentés par la malade. On doit donc attribuer ceux-ci en partie à une infection surajoutée purement locale dont les manifestations odorantes avaient été notées lors du premier examen. Malgré l'antisepsie vaginale, pratiquée les deux premiers jours qui ont précédé l'application du Radium, faite cependant avec les précautions antiseptiques et aseptiques d'usage, il paraît lcgique d'admettre que l'introduction du tube de Radium dans le moignon cervico-utérin a propagé d'une façon foudroyante un germe que ni les hémocultures ni l'examen histologique n'ont

permis de reconnaître, mais qui semble bien être un anaérobie d'après les lésions produites (au niveau du foie et du rein notamment).

Comment faut-il interpréter ce cas et quelles conclusions peut-on en tirer?

Retenons tout d'abord que tout cancer du col de l'utérus est plus ou moins infecté peu de temps après son apparition. Mais cette infection due à une flore microbienne riche et variée autant aérobie qu'anaréobie, n'est que superficielle souvent pendant longtemps. Il n'en est plus de même de cancers plus anciens dont l'évolution a progressé jusqu'au fond de l'utérus, et là bien souvent comme l'ont montré Regaud et Muttermilch, on voit se développer des infections profondes. Or, à l'heure actuelle c'est un fait avéré que tout cancer de l'utérus dont l'infection periutérine a atteint les paramètres ou créé un pyosalpinx ou une pelvipéritonite avec adhérences (Regaud) peut présenter après l'irradiation une généralisation rapide de l'infection assoupie ou torpide. Cette injection peut se présenter de trois façons.

On peut observer des accidents aigus, véritables septicémies foudroyantes, débutant à peu près toujours par une péritonite généralisée et amenant la mort en peu de jours, c'est le cas de notre malade. Dans d'autres observations on a signalé le développement d'une réaction lente, d'une cellulite pelvienne que Regaud compare à l'érysipèle de la peau parce qu'elle ne s'accompagne pas de suppuration vraie, mais entraîne simplement un œdème périviscéral inflammatoire, douloureux au palper. Enfin dans un grand nombre de cas mieux connus, l'application de Radium dans la cavité utéro-vaginale a déterminé l'apparition d'un état subfébrile, torpide, mais nettement cachectisant, sans que cependant le cancer ait toujours été efficacement influencé.

Comment peut-on reconnaître avant le traitement actinien les cas susceptibles de donner une de ces évolutions, comment peut-on par conséquent en éviter les conséquences fâcheuses? Regaud, à qui revient le mérite d'avoir insisté de façon précise sur ces faits, a montré qu'en général ces cas se caractérisent avant l'application du Radium par une fièvre légère et surtout par de la douleur à la palpation de l'utérus et des paramètres lors du toucher rectal (le toucher vaginal bien souvent ne donne rien par suite de l'infiltration tant cancéreuse qu'inflammatoire des culs-de-sac).

On doit soigneusement observer pendant une période d'au moins cinq jours toute femme atteinte de cancer de l'utérus déjà ancien, afin de s'assurer de sa complète apyrexie. Le cancer non infecté n'est pour ainsi dire jamais fébrile. S'il existe de la fièvre et si la température vespérale dépasse 37,5° c'est qu'il existe de l'infection. Elle commande un prélèvement en vue d'analyse bactériologique. Cette analyse révèle-t-elle la présence de germes pathogènes: staphylocoques, streptocoques, surtout anaérobies, il faut de toute nécessité s'abstenir de toute intervention jusqu'à ce que l'on ait obtenu par le repos et les lavages antiseptiques locaux une stérilisation suffisante de la cavité utéro-vaginale avec apyrexie d'au moins 15 jours consé-

cutifs. Dans les mains de Regaud et Muttermilch le traitement immunisant général par sérum ou vaccin ne semble pas avoir donné de sérieux avantages ; nous n'en avons personnellement aucune expérience.

Dans les cas d'apyrexie, même s'il s'agit d'un vieux cancer déjà traité ou non, récidivant ou non, il faut rechercher avec soin les phénomènes douloureux spontanés d'une part, les modifications de sensibilité, de contour et de volume d'autre part. Dans ce but le toucher rectal est nettement au toucher vaginal souvent rendu inopérant par l'empâtement cartonné des culs-de-sac vaginaux infiltrés ou sclérosés.

Ces faits étant établis, il y a encore lieu d'insister sur un troisième point qui a son importance.

Il est connu que les obèses, diabétiques et albuminuriques supportent en général moins bien les interventions thérapeutiques choquantes. Ceci est particulièrement vrai pour les irradiations dans le cancer. Notre cas en est malheureusement un nouvel exemple bien démonstratif. Cette contre-indication à l'application des rayons est encore plus stricte quand des hémorragies locales répétées ont affaibli la résistance des malades. Dans ce cas une prudence toute particulière est de mise et l'on ne doit jamais agir avant d'avoir soigneusement vérifié la réactivité générale des malades et la stabilité de leur état général. Or par une analyse hématologique rigoureuse, il est parfaitement possible d'établir le bilan réactionnel de ces malades et d'en tirer des conclusions intéressantes pour l'indication de la thérapeutique à suivre.

Nous n'avons pas l'intention de nous étendre ici sur ce sujet d'autant plus que les indications générales tirées des constatations dans les cas cliniques favorables suffisent à notre avis.

Des recherches faites par M. Roussy et ses collaborateurs et dont nous avons pu vérifier le bien-fondé, il résulte que l'on doit considérer comme favorables à l'irradiation les cas dans lesquels les globules rouges sont au nombre de 4.000.000 ou plus et d'aspect normal, les leucocytes en quantité inférieure à 15 ou 20.000, avec une proportion maximale de 75 % de polynucléaires, le taux de l'hémoglobine au-dessus de 70 %. En dehors de ces recherches accessibles à tout praticien, il en est d'autres plus spéciales, touchant l'étude de la résistance globulaire, du nombre des plaquettes sanguines, de la coagulation sanguine et des hémolysines, qui vérifiées à plusieurs reprises donnent des appoints assez utiles pour qu'il vaille la peine d'y recourir dans des cas douteux.

Pour conclure, nous pensons que le cas présenté par nous comporte une série d'enseignements très précieux en matière de thérapeutique radiologique du cancer du col de l'utérus et nous nous résumerons de la façon suivante : Tout d'abord il faut établir bactériologiquement si la cavité cervico-utérine néoplasique n'est pas infectée par des germes pathogènes aérobies ou anaérobies. Dans les cas négatifs eux-mêmes, il faut soumettre la cavité utérine à une anti-

sepsie préventive durant quelques jours avant de commencer le traitement.

Il faut ensuite gynécologiquement — par le toucher vaginal et plutôt rectal — établir s'il n'existe pas de lésions périutérines (paramétrites, pelvipéritonite, pyosalpinx) capables d'héberger un vieux foyer d'infection latente, qui réactiverait le choc du rayonnement. Dans les cas positifs il convient de s'abstenir de toute thérapeutique par le Radium et souvent même par les Rayons X.

Il est également nécessaire d'établir hématologiquement si une hypoglobulie, une hyperleucocytose marquée avec polynucléose, une hypohémoglobinémie, n'indiquent pas un fléchissement de la résistance du sujet, que peuvent confirmer l'augmentation exagérée des plaquettes (au-dessus de 300.000), l'absence d'hémolysines, l'exagération de la coagulabilité sanguine et une augmentation de la résistance globulaire, celles-ci constatées à plusieurs reprises.

Il faut enfin et surtout se baser sur l'aspect clinique de la femme, sur la courbe de sa température et de son poids. On procédera avec une prudence toute particulière chez les femmes manifestement anémiées, obèses, diabétiques ou cardiorénales.

Si l'on procède ainsi, on évitera à coup sûr des accidents graves tels que ceux rapportés dans notre observation.

V. ÉTUDE DE CERTAINES TUMEURS SPÉCIALES

LES SARCOMES MUSCULAIRES

Nous avons fait une étude assez étendue de cette variété de tumeur tant dans le but de montrer leur existence véritable, bien que tout à fait exceptionnelle, que pour en séparer les faux myosarcomes.

Cliniquement ces tumeurs sont caractérisées par leur évolution assez lente et leur sensibilité moyenne vis-à-vis des rayonnements actifs. On ne les trouve guère qu'au niveau du cœur, du tube digestif et des extrémités et le diagnostic ne se fait que difficilement avec les sarcomes fibroblastiques communs.

Macroscopiquement leur couleur franchement rosée peut parfois frapper à première vue, mais rarement couleur, consistance, volume sont assez nets pour permettre le diagnostic d'avec le fibrosarcome.

Le diagnostic est donc tout histologique et il se base sur la présence de cellules géantes musculaires et leurs formes de passage avec les fibroblastes communs, qui forment toujours la grande masse du parenchyme cancéreux.

En somme ces tumeurs dont il existe une centaine de cas indiscutables, sont du type intermédiaire entre le fibrosarcome banal et commun et le myome encore bénin. Ce caractère de passage s'ex-

prime tant dans les caractères anatomiques que histologiques et ces tumeurs n'ont qu'un intérêt théorique de test vis-à-vis d'autres tumeurs d'apparence semblables.

C'est ainsi que certains auteurs ont voulu attribuer au sarcome infectieux des poules, un caractère myocytaire qui aurait permis de rattacher à un virus encore hypothétique, un rôle cancérigène pour le fibrosarcome banal et une action cancérigène polyvalente.

A l'aide de nos propres travaux nous avons pu démontrer que ces conclusions étaient encore prématurées et que les résultats d'un intérêt considérable obtenus par l'étude expérimentale de cette tumeur des poules n'allaient à l'encontre d'aucun des faits antérieurement acquis.

CINQUIÈME PARTIE

TRAVAUX SUR LA PHYSIO-PATHOLOGIE DU TISSU CONJONCTIF

Métabolisme minéral :

Action biologique de l'ion calcium. Ses applications thérapeutiques. (Thèse de doctorat en médecine, Strasbourg 1923).

Contribution à l'étude du milieu intracellulaire dans la cellule vivante. (Archives Néerl. de Physiologie de l'homme et des animaux, t. VII, 1922.) (En collaboration avec M. G. Roussy).

Recherches sur le métabolisme dans les tissus normaux et cancéreux. (C. R. de l'Académie des Sciences, mai 1923).

Sclérodermies avec concrétions calcaires (Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syphiligr., juillet 1924, nº 7 ; C. R. Réunion Derm. de Strasbourg, 20 juillet 1924.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et A. Valette).

Note sur la sclérodermie avec concrétions calcaires. (A paraître en réponse à des travaux récents) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et A. Valette).

Concrétions calcaires et sclérodermie. (Revue de Médecine, 1926) (En collaboration avec M. A. Valette).

Métabolisme cellulaire du Calcium. Ossification. (Travaux inédits résumés in Titres et Travaux parus en 1923, p. 63 à 73).

Sclérodermie et pierres de la peau. (Thèse de Valette, Strasbourg 1927).

Métabolisme de l'acide urique :

Structure et évolution des tophus goutteux. (Presse Médicale 1923, nº 97). (En collaboration avec M. Chauffard).

Etude complète du tophus goutteux. (Journal Médical Français, juin 1924).

Influence de la diurèse aqueuse sur l'élimination d'acide urique et des bases puriques. (Soc. de Biologie de Strasbourg, séance du 14 mars 1924). (En collaboration avec M. L. Ambard).

Du mécanisme de l'élimination rénale de l'acide urique. (Soc. de Biologie de Strasbourg, séance du 14 mars 1924.) (En collaboration avec M. L. Ambard).

Métabolisme du Glycose :

Goitre exophtalmique, poussées concomitantes d'hyperthyroïdie et de diabète parallèlement améliorées par l'insuline. (Soc. Méd. Hôp., séance du 17 octobre 1924, p. 1394.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et Kaiser).

Lésions simultanées d'organes homologues chez la mère et l'enfant. Néphrites épithéliales. Diabète congénital. (Bull. de l'Académie de Médecine, janvier 1925, nº 2.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et C. Oberling).

Diabète grave chez une femme enceinte et diabète congénital chez l'enfant. Considérations sur des lésions définitives secondaires à une acidose transitoire. (Soc. Méd. des Hôp., 3 avril, 1925, nº 13.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen, L. Ambard, Schmid et V. Arnovljevitsch).

Importance du dosage de l'urée sanguine dans le coma diabétique ; la mort par coma urémique. (Soc. Méd. des Hôpitaux, séance du 15 mars 1926.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et P. Bicart).

Le pronostic du coma diabétique traité par l'insuline. (Thèse de Vassel, Strasbourg 1926).

Essai de traitement du diabète grave par la synthaline. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 31 décembre 1926.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

La valeur thérapeutique de la synthaline dans le traitement du diabète sucré. (Société de Médecine du Bas-Rhin, séance de décembre 1926.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Le traitement par voie buccale du diabète par une substance synthétique à action analogue à l'insuline. (Presse médicale 1927, nº 17, p. 260),

De quelques applications de l'insuline dans les affections non diabétiques. (Presse médicale 1928, nº 9, 1er février.)

La glycémine. (Presse médicale 1928, nº 1, 4 janvier.)

Diabète avec crises d'hypoglycémie à répétition. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 25 janvier 1929.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et Adnot).

Capacités réactionnelles du tissu conjonctif :

Recherches sur le temps de résorption (T. R.) de la boule d'œdème provoquée intradermique. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 16 juillet 1926.).(En collaboration avec M. Pr. Merklen et Mlle H. Schneider).

Etude des capacités réactionnelles des tissus conjonctifs à la térébenthine diluée. (Réunion Biolog. de Strasbourg, Soc. de Biologie 1933).

Variations des capacités réactionnelles des tissus conjonctifs dans certains états physiologiques et pathologiques. (Réunion Biologique de Strasbourg, Soc. de Biologie 1933.)

Essai d'étude cytologique de la réaction des tissus sous-cutanés à la térébenthine diluée. La ponction de reprise. (Réunion Biologique de Strasbourg, Soc. de Biologie 1933.)

Etude clinique et cytologique de la réaction des tissus souscutanés à la thérébentine diluée. Ponction de reprise et cytotest. (Réunion Dermatologique de Strasbourg Mars 1933.)

Contribution à l'exploration des capacités réactionnelles des tissus conjonctifs sous-cutanés. Le cytotest. (Presse Médicale 1933.)

Les réactions des fluxions rhumatismales à l'acupuncture chinoise (Tcha-tchen) et à l'histamine en piqûres profondes. (Soc. de Méd. du Bas-Rhin 1933.)

V

TRAVAUX SUR LA PHYSIO-PATHOLOGIE DU TISSU CONJONCTIF

Nous avons étudié les phénomènes morbides au niveau des tissus connectifs par les méthodes convergentes des dosages chimiques de certaines substances dans le sang et dans les tissus, de la détection histochimique de leur aspect dans les tissus et de l'étude histologique et cytologique des réactions tissulaires qui les accompagnent. C'est ainsi que nous avons pu nous rendre compte que la physiopathologie des tissus conjonctivo-vasculaires pouvait se résumer en une série de processus qui sont les suivants : Absorption, imbibition et incrustation, intégration et assimilation ou inversement désintégration et élimination, en somme de résorption ou de destruction, les réactions exsudatives ou cellulaires avec réorganisation secondaire, les réactions vasomotrices.

Les uns de ces phénomènes se passent au niveau de la trame ou des espaces intercellulaires, ils sont d'essence histochimique et plus souvent physicochimique et leur analyse nous échappe en général. Les autres sont de nature cellulaire ou tissulaire et presque toujours accessibles aux méthodes histologiques et cytologiques.

L'expression clinique et anatomopathologique des troubles qui les frappent embrasse d'une part toute la gamme des processus « inflammatoires », d'autre part les scléroses et fibroses, les lipomatoses et xanthomatoses, des gouttes uratiques et calcaires. Leur réalisation dépend de modifications du mésenchyme dans ses qualités d'imprégnation et de cytogénèse autant que de celles des milieux ambiants. Cette modification du mésenchyme, qu'elle soit globale et diffuse ou locale et circonscrite, nous avons proposé de l'appeler « métatrophisme » par opposition à l'état eutrophique normal du tissu conjonctif. Le *métatrophisme* est un état dynamique et potentiel du mésenchyme qui s'oppose au métamorphisme de Nageotte, première étape histocytologique de phénomènes réactionnels qui peuvent aboutir à des états fixes ou statiques définitifs comme les représentent les métamorphoses scléreuses, fibreuses, cicatricielles, les incrustations calcaires, lipoïdiques ou autres, les pullulations suppuratives

et les abscès. Le métatrophisme est une phase « préhistologique » d'origine diathésique ou constitutionnelle aussi bien qu'accidentelle ou réactionnelle.

Ce sont des phénomènes de cet ordre que nous avons essayé de mettre en évidence dans nos études sur le métabolisme du calcium, de l'acide urique et du glycose dans l'organisme et dans nos recherches sur les capacités réactionnelles des tissus conjonctivo-vasculaires.

I. ÉTUDE DU MÉTABOLISME DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

1° MÉTABOLISME CELLULAIRE. OSSIFICATION

Nous avons étudié du point de vu chimique et histo-physiologique l'action du calcium dans l'organisme en vue d'arriver à coordonner les données nombreuses que la pathologie générale et la thérapeutique moderne ont su réunir quant à l'action de ce minéral important. Cette étude nous paraissait d'autant plus intéressante à faire qu'il n'existait aucun travail d'ensemble sur cette question.

Dans la thèse de médecine que nous avons consacrée à l'étude générale de l'action du calcium sous sa forme ionique, nous avons donné les principes généraux de l'action du calcium sur les substances colloïdes et sur le milieu colloïdal de la cellule vivante. Basé sur les résultats de cette étude physico-chimique préliminaire nous avons ensuite essayé de grouper ensemble sous le même point de vue toutes les modalités d'action du calcium et montré qu'elles peuvent se ramener à quelques principes fondamentaux. Notre thèse ès sciences fera suite à notre thèse de médecine dans ce sens qu'elle en élargira ce cadre en y faisant rentrer l'antagoniste biologique du calcium, le potassium et qu'elle fournit de nouvelles preuves de l'importance du rapport des alcalins par l'étude détaillée des phénomènes minéraux qui accompagnent l'évolution des phénomènes réactionnels et du cancer. Ce sont les conclusions de cette étude qui ont fait l'objet de communications à l'Académie de Médecine et à l'Académie des Sciences et dont l'application thérapeutique pourra donner, espéronsnous, des résultats importants. Nous n'y reviendrons pas ici, parce que nous avons développé toute cette question à la suite de nos recherches sur le cancer.

THÉORIES SUR LA FIXATION DU CALCIUM SUR LES CELLULES

L'étude du calcium montre que cet élément se fixe facilement sur la cellule vivante et que l'avidité calcique des cellules semble d'autant plus importante qu'elles sont moins riches en calcium ou

plus jeunes, faits qui coïncident bien souvent, particulièrement dans le cancer. La forme de la combinaison du calcium avec les éléments cellulaires n'est pas encore élucidée. Deux grandes théories s'opposent à ce point de vue. La *théorie* purement *physique* de Mattews suppose une liaison purement électrique des ions avec les micelles colloïdales, proportionne l'effet ionique à la facilité avec laquelle l'ion dégage son électricité et mesure même en unités π l'effet excitant d'un sel. Cette théorie ne suppose qu'un mode d'action des ions qui peut être négatif comme pour le calcium ou positif comme pour le sodium ou le potassium qui aurait un π particulièrement élevé. Dans un ordre d'idées un peu semblable, mais moins absolu Zwaardemaker a pu établir nettement et avec une précision mathématique que pour certaines substances leur effet excitant s'expliquerait par leur effet radioactif et il est tout naturel que ce soit ce point de vue qu'il ait mis à base de sa théorie des actions salines.

A ces conceptions d'ordre purement physique, s'opposent les théories de Loeb qui adopte un point de vue mixte physicochimique et suppose que les ions entrent en liaisons instables, mobiles avec les protéïnes et que ces liaisons subissent des déplacements et remplacements constants. C'est la fameuse *théorie des « ionprotéïdes »*, qui est la plus généralement admise à l'heure actuelle. Robertson a voulu donner à cette théorie un caractère plus étroitement chimique en faisant intervenir la loi des masses et des proportions de concentration, dont Oswaldt a montré l'importance en matière de chimie générale, mais aucun biologiste ne l'a suivi dans cette voie.

Ces deux théories sont basées sur la nature dissociée, électrolytique et ionique des éléments et on peut en conclure que l'action biologique du calcium est toujours une action ionique. Cette action ionique est double : mécanique ou de masse et électrique ou de potentiel, et les variations de ces deux facteurs engendrent deux séries principales d'actions des ionprotéïdes : une action osmotique et une action de polarisation. Toutes deux supposent des phénomènes liminaires et ne sont donc possibles qu'en présence de surfaces qui s'affrontent ou de membranes qui séparent. Les actions ioniques sont donc des actions de couches de passage et elles se manifestent par des modifications des phénomènes de relations entre deux milieux, par des modifications de la tension superficielle, de l'énergie électrique de surface, du coefficient d'adsorption, de la perméabilité de la membrane, des propriétés catalytiques.

ACTION BIOLOGIQUE SPÉCIFIQUE DU CALCIUM

On peut dire, quant au calcium, qu'il réduit en général toutes les propriétés actives, anaboliques des cellules, qu'il atténue la vivacité des échanges et les stabilise à un taux inférieur.

Il lui revient donc une action bien spéciale et bien déterminée vis-à-vis des autres électrolytes, action qui peut entrer en conflit avec l'action d'un certain nombre des autres et explique les synergies et antagonismes d'ions. Vis-à-vis du sodium et du potassium l'action

du calcium semble être le plus souvent de type contraire et on a pu les opposer ainsi et faire de l'*antagonisme des ions* la base des mécanismes physiologiques en les considérant régis par le balancement des ions contraires. Cependant le fait seul que les antagonistes varient suivant l'organe étudié, permet de supposer que les antagonismes ne sont que des antagonismes locaux par rapport à un tissu ou un organe et non des antagonismes généraux. C'est pourquoi toutes les tentatives d'assimiler par exemple le *calcium* au *parasympathique*, le *potassium* au *sympathique* ont toujours échoué devant la divergence des antagonismes locaux : ce qui est vrai pour le cœur ne l'est plus pour l'estomac ou le capillaire et ainsi le parallélisme ne « colle » pas.

Il peut donc paraître raisonnable de n'envisager d'abord que l'action unique d'un ion, d'abord sur des éléments physiques bien définis, non pourvus de fonctions spéciales et ne possédant aucune substance susceptible d'agir d'une façon antagoniste, puis sur des milieux plus complexes où ces antagonismes entrent en jeu, se rapprochant plus de l'organisme vivant, puis enfin sur celui-ci. Là encore on pourra procéder du simple au composé et arriver ainsi de la cellule par les tissus et organes à l'organisme. C'est ainsi que l'on obtiendra les résultats les plus constants et c'est ainsi que nous avons cru devoir faire, tant dans nos recherches personnelles que dans notre étude du sujet.

Quelle est l'*action du calcium ?* Il provoque une *consolidation* et un *tassement* des *colloïdes,* surtout dans leur partie superficielle, contrebalance les autres substances qui influent dans un sens contraire l'activité de surface, notamment le potassium et *réduit le coefficient d'adsorption aqueuse* et de *polarisation électronique ;* ainsi il *stabilise les substances colloïdales* et très souvent les amène de *l'état de sol* à *l'état de gel.*

Sur la cellule on constate des effets analogues qui prennent une expression histologique très nette, ainsi que nous avons pu le vérifier notamment sur la cellule cancéreuse. Le calcium rétracte et arrondit les cellules, donne à leur cytoplasme un aspect compact, grenu et très réfringent avec des contours extérieurs parfaitement nets et suspend les mouvements amiboïdes. Au niveau du noyau il provoque des formes de condensation multiples, dont la plus caractéristique est la pycnose. A ces phénomènes cytologiques correspond un enrichissement cytoplasmique considérable en calcium, qui peut atteindre 25 fois le taux habituel de la cellule, tandis que le fonctionnement cellulaire se trouve ralenti du simple au triple. Cette action s'exerce en particulier sur le cytoplasme et ce sont des phénomènes métaboliques ordinaires qui souffrent le plus rapidement. En particulier les phénomènes catalytiques sont réduits (Warburg), la respiration de la cellule diminue et les échanges sont ralentis. Cette *action stéréosique du calcium,* comme nous avons proposé de la nommer, est à la base des phénomènes de coagulation dans lesquels le calcium intervient pour réaliser l'état de gel (dans le sang, le lait), des phénomènes de fermentation dont certains n'ont prise que sur des colloïdes à viscosité très marquée et des phénomènes de segmentation qui

inaugurent le développement embryonnaire de l'œuf d'oursin (Herbst) ; ils ne sont pas possibles en l'absence de calcium. Enfin la régulation des phénomènes d'excitation et de contraction dans les tissus nerveux et musculaires ne peut se faire également d'une façon harmonieuse et équilibrée que grâce au calcium et son absence est cause de troubles convulsifs notables et nombreux. Tous ces effets s'expliquent par la même action consolidante, stabilisante, gélifiante du calcium, son *action stéréosique*, et dont un des aspects, la diminution de l'adsorption d'eau, a été étudiée notamment par Perrin et Freundlich sous le nom de *l'hydrophobie du calcium*.

LES ÉLÉMENTS ANTAGONISTES DU CALCIUM

Rien n'est plus intéressant que d'opposer à cette action du calcium certains effets inverses d'autres électrolytes, comme le sodium, le potassium et le magnésium. Au point de vue chimique ces sels ont chacun une action propre qui permet cependant d'opposer le groupe du sodium et potassium à celui du calcium et magnésium. Au point de vue de la place qui leur revient dans la série lyotrope, il existe également deux groupes bien nets, dont les effets s'opposent à tel point que l'on a pu parler d'un rapport (Na + K) : (Ca + Mg). Mais en réalité le Mg n'intervient que très peu et les phénomènes hydrotropiques se résument à l'antagonisme (Na + K) : Ca. D'autre part le Na et K s'opposent également sous certains rapports, le K intervenant notamment dans les phénomènes de contractilité et d'automatisme qui caractérisent les tissus contractiles et leurs nerfs, le Na d'une façon plus générale dans l'hydratation. Toutes ces actions sont des *actions* purement *cytoplasmiques* et *non nucléaires*, elles agissent en surface tant au niveau des tissus que des cellules isolées. En tant que lyophobe le calcium s'oppose plus spécialement au sodium qui est hydratant, en tant que stéréosique plus spécialement au potassium qui est excitant et irritant. Comme l'excitation amène une augmentation des échanges et que ceux des tissus vivants se font surtout en milieu aqueux l'action du K et du Na peut souvent marcher de pair et s'opposer simultanément à l'action du Ca, mais ce fait n'est pas obligatoire, il n'est pas toujours à la base de l'action spécifique de chacun de ces éléments.

Cette action spécifique permet d'expliquer la similitude d'effet en certains cas entre le calcium et le parasympathique, le potassium et le sympathique, l'action antagoniste de Na et K vis-à-vis de la pilocarpine et de nombreux autres faits de ce genre relatés par les auteurs. Enfin les actions électrolytiques inverses semblent agir non seulement *dans le cancer* (Beebe, Cramer, Troisier, Roussy et Wolf), mais aussi *dans la croissance et sénescence* normales. Minot a supposé que la « cytomorphose » avec prédominance de la masse et de la différenciation structurale du cytoplasme vis-à-vis du noyau progressait avec l'âge de la cellule, mais Child a bien montré que c'est la diminution du métabolisme et l'augmentation des « obstacles » structuraux qui déterminait la vieillesse. « La cellule devient moins

excitable, moins mobile, perd de son eau de constitution et augmente la compacité et l'imperméabilité de sa membrane ». On croirait que l'auteur décrit ainsi l'action du calcium et non pas les caractéristiques de la vieillesse. Qui peut s'empêcher de rapprocher les deux phénomènes et de conclure par analogie avec le cancer que le potassium et sodium sont un signe de jeunesse et d'activité cellulaire, tandis que le calcium est signe de vieillesse et de quiescence cellulaire ! Mais normalement ces éléments sont offerts en quantités égales à la cellule et ce sont d'autres conditions qui commandent le choix de celle-ci et la sélection de ces minéraux.

MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET MALADIES DE LA FIXATION DU CALCIUM

Le *calcium* se trouve dans le sang *à un taux à peu près constant* de 100 à 150 mg. par litre, sous la forme *ionique* libre, sous la forme *saline* non dissociée et sous la forme non diffusible, d'*ion-protéïde* calcique. La quantité de calcium ionique actif dans le sang dépend de la *tension du calcium* dans le sang et celle-ci varie suivant la formule $Ca = k\frac{H}{HCO^3 \times HPO^4}$. La fixation tissulaire de l'ion calcium dépend de l'acidité (pH) des humeurs et tissus sur laquelle semblent intervenir le système neuro-végétatif et la nourriture, et de la présence de certains albumino-mucoïdes comme l'osséine, sur laquelle semblent intervenir les glandes endocrines, en particulier la parathyroïde et le thymus. Aussi peut-on distinguer deux formes de troubles du métabolisme calcaire :

1° Une série de *maladies par apport insuffisant de calcium* caractérisant les états ostéoporotiques qui guérissent rapidement par l'ingestion de calcium en quantité suffisante ;

2° Une série de *maladies par fixation insuffisante de calcium* qui peut avoir trois aspects différents :

a) Insuffisance de fixation par viciation primitive du métabolisme cellulaire normal, que l'on peut trouver dans certaines formes de l'ostéomalacie et du rachitisme, c'est-à-dire par insuffisance quantitative (phosphore) ou qualitative (vitamine A) de la nourriture ou par conditions hygiéniques défectueuses ;

b) Insuffisance de fixation par insuffisance glandulaire interne (paratyhroïde, autres glandes) (d'origine infectieuse, traumatique ou autre), limitée à l'os : ce sont le rachitisme typique, l'ostéomalacie, l'ostéofibrose, l'ostéoporose, l'ostéopsathyrose ;

c) Insuffisance de fixation par insuffisance glandulaire interne (parathyroïde, autres glandes endocrines) s'étendant à tous les tissus : ce sont la tétanie et la spasmophilie.

Toutes ces maladies sont caractérisées par un trouble du métabolisme calcique *sous sa forme ionique.*

Si cependant la plupart des effets du calcium relatés jusqu'à présent sont réalisés par l'ion calcium, il en est d'autres dans lesquels intervient peut-être l'atome calcium. Le résultat devient alors complètement différent. Il n'est pas de meilleur tissu pour montrer côte à côte ces deux modes d'action que le tissu conjonctif et ses dérivés. Dans la plupart de ses effets le calcium agit par une liaison très lâche, peut-être adsorption simple avec le tissu organique en présence, sous forme d'ions-protéïdes ou peut-être « d'ions-lipoïdes » dans certains cas. C'est ce qui lui permet de se déplacer facilement et de se fixer de même. Lœb suppose que cette fixation quantitative du calcium sur les tissus vivants ne dépend que de la nuance chimique, du PH du milieu, mais des recherches que l'on ne peut encore accepter que sous réserve de confirmation, semblent attribuer un rôle plus important à la qualité des anions en présence dans les tissus et le fait a son importance. Il apparaît en effet de la sorte que certains anions, comme les acétates par exemple fixent le calcium plutôt à la phase liquide qu'à la phase solide, que d'autres comme les phosphates ne se combinent à lui que sous une forme non diffusible. La solidité de la liaison et la qualité biologique du tissu en dépendent en grande partie. Kühne a montré que les albumines entraînent le $Ca^2 (PO^4)^3$ et que la composition colloïdale du plasma sanguin maintient en suspension les phosphates, savons de calcium et combinaisons lipoïdiques, insolubles cependant dans l'eau. De même la constitution du plasma empêche l'action de nombreuses substances précipitant le calcium et c'est ce qui explique son transport et sa présence dans le sang circulant sous forme de sels, d'ionprotéïdes ou de simples adsorbats.

Certaines expériences semblent démontrer que la présence de phosphates favorise la fixation du calcium, mais comme les phosphates n'existent pas partout là où le calcium arrive à se fixer il est possible que d'autres éléments interviennent comme par exemple la libération d'ammoniaque, remplacé ensuite par le calcium. Tous ces faits cependant n'expliquent que très imparfaitement la précipitation du calcium dans les tissus conjonctifs.

Le *sang* contient entre 0.0109 et 0.0186 % de calcium et ce chiffre excède assez notablement la solubilité du calcium dans le sang ; il existe donc un certain rapport entre la quantité de calcium et le degré de son état colloïdal que Röhmann considère comme « la tension calcaire » du sang. Si cette tension baisse, aucun sel calcaire n'est plus incorporé par les ce lules endothéliales des capillaires. D'après les recherches de Werner, ces cellules absorbent normalement la chaux colloïdale et la transforment en combinaison phosphorée également colloïdale, l'« apatite ». Reprise des cellules endothéliales par les ostéoblastes adjacents, l'*apatite* passe par leur intermédiaire dans le tissu fondamental de la substance osseuse et imprègne l'osséine à la façon d'un mordançage, qui se prend secondairement comme un ciment. De ce fait l'ossification apparaît comme une véritable mise en réserve de tout le calcium colloïdal en excès.

Avec Hofmeister nous avons vu que du sérum saturé de CO^2 pouvait solubiliser en 24 heures à 37°—40° sur une surface osseuse de

1 mètre carré, 1 gr. de calcium. Si l'on considère l'étendue véritable de la surface osseuse on conçoit quelle peut être l'importance de ce phénomène dans l'organisme et on peut y voir un des régulateurs physiologiques de la teneur en calcium des os.

Mais à côté de ce processus purement chimique il faut en placer un second d'ordre histologique. Par ses ferments tryptiques la cellule ostéoblastique est capable de détruire la charpente organique sur laquelle s'était imprégnée naguère l'apatite et le calcium redevient libre, mais très probablement sous une forme cristalline. Il semble en effet que pour sa fixation dans la substance osseuse le calcium reprenne sa forme saline, inassimilable et c'est ce qui explique la réaction de cellule géante qu'il provoque une fois mis en liberté, tout comme les autres substances minérales et même organiques (cholestérine) qui apparaissent dans un tissu conjonctif sous la forme cristalline non assimilable, « xénique » en un mot (F. Woringer).

Nous avons pu vérifier ce fait, encore nié par certains histologistes, en étudiant comparativement le tophus uratique, le cholestéatome, les calcifications et l'effet des injections de corps inertes sous la peau. Thibierge et Weissenbach ont trouvé tous les intermédiaires entre l'imprégnation scléreuse du tissu conjonctif sans mise en évidence de sels calciques et l'apparition microscopique ou macroscopique de calcifications après injections de sels de chaux au cobaye. Ils ont noté la présence de cellules géantes au pourtour des cristaux calcaires, comme G. Roussy a pu les signaler au pourtour des aiguilles de cholestérine et Sicard et Moutier et nous-même avec notre maître A. Chauffard au pourtour des imprégnations cristallines uratiques.

Des recherches personnelles avec L. Giet sur les phénomènes de résorption calcaire dans l'ostéomyélite nous ont permis de retrouver les mêmes cellules chargées des mêmes matériaux cristallisés au niveau des plages de résorption et nous croyons pouvoir en conclure que la forme cristalline, inassimilable du calcium s'accompagne, même dans la résorption de l'os normal, d'une réaction gigantocellulaire toujours du même type.

En somme il apparaît que l'imprégnation calcaire du tissu conjonctif peut se faire de deux façons : suivant le *mode colloïdal* et alors il s'agit d'ossification ou suivant le *mode cristallin* et alors il s'agit de calcification. On peut considérer qu'il y a entre l'ossification et la calcification la même différence qu'entre le tissu conjonctif cellulaire et le tissu conjonctif fibrillaire ou lamellaire, c'est-à-dire entre le tissu vivant et le tissu non vivant. Dans l'ossification, le calcium reste à l'état de réserve assimilable et il est repris par le sang en cas de besoin ; Hofmeister a même montré qu'il n'existe aucune différence pour l'utilisation entre le calcium assimilé par voie intestinale et celui dégagé par solubilisation de la réserve osseuse au moyen du CO^2. Au contraire le calcium précipité dans les calcifications s'y trouve à l'état de dépôt fixe sans rapport avec les vaisseaux et le seul moyen de s'en débarrasser est un moyen réactionnel cellulaire, qui prend le type gigantocellulaire à cause du caractère xénique de la matière à attaquer et à transporter. Mais si dans le premier

cas la *résorption plasmatique* fait réapparaître un tissu conjonctif jeune et cellulaire de vitalité complète, dans le deuxième cas la *résorption gigantocellulaire* ne laisse qu'un tissu scléreux et lamellaire de cicatrisation pure et simple. Il est possible que dans les phénomènes pathologiques qui bouleversent la structure osseuse normale les deux processus interviennent d'une façon très inégale.

La variation modelante de Hunter qui remanie à tout moment la structure architecturale de l'os normal se fait d'abord suivant le type gigantocellulaire cristallin, mais il semble qu'elle est précédée d'une modification de la charpente conjonctive à cet endroit. La résorption plasmatique colloïdale se fait sur une échelle beaucoup plus étendue, mais nous n'en connaissons pas encore le mécanisme physiologique au complet. On est en droit de supposer d'après les travaux récents que le rachitisme, l'ostéomalacie et l'ostéoporose sont plus des maladies du tissu conjonctif à imprégnation calcique que des maladies du métabolisme calcaire et c'est ce qui explique l'inefficacité de l'ingestion purement calcique et même phosphocalcique dans leur traitement.

Nous ne croyons pas devoir nous appesantir sur les phénomènes de calcification banaux, tels qu'ils se réalisent spontanément dans les tissus nécrobiotiques et le cartilage. Hofmeister a montré que cette calcification nécrotique était la conséquence obligatoire de la mise en liberté de certains acides et sels : il s'agit de phénomènes purement chimiques dans lesquels le calcium n'intervient plus sous la forme d'ion.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DU CALCIUM

Pour *agir sur l'organisme* il faut se servir *de sels solubles* de calcium et les ingérer *à doses fortes.* On aura aussi avantage *à supprimer* autant que possible *l'apport* simultané de *sodium* ou de *potassium,* leur action propre s'opposant très souvent à l'action spécifique du calcium. Suivant les voies d'apport l'action du calcium n'est pas tout à fait la même.

Injecté à dose concentrée et élevée il produit un *effet presque immédiat,* en tous cas très rapide, qui porte soit sur les parois des capillaires, soit sur le système nerveux central. L'injection provoque un accès de dyspnée légère avec sensation de brûlure extrêmement intense, mais très passagère comme le montrent également certains des phénomènes du choc sympathique. On peut donc hésiter entre le mécanisme nerveux ou musculaire (vasomoteur) de l'action immédiate du calcium, que favorise d'ailleurs l'action simultanée de l'adrénaline, tandis qu'elle inhibe son action tardive. C'est ainsi que l'on peut expliquer l'action du calcium surtout en injection intraveineuse, comme nous l'avons montré parmi les premiers sur l'urticaire, les vomissements, les crises d'asthme et peut-être les diarrhées. Le fait de l'action inverse de doses faibles vis-à-vis de celle de doses fortes cadrerait particulièrement bien avec cette action nerveuse (Richet), mais rien ne permet encore de l'affirmer.

L'action la plus nette, la plus évidente et la plus certaine du calcium par ingestion ou absorption à petites doses est son action *sur les cellules connectives* qu'il contracte et rend imperméable, d'où l'augmentation de la concentration du sang, l'arrêt des œdèmes et épanchements. Cet effet du calcium est à la base de son action antiphlogistique, mais il est très vraisemblable que l'antagonisme des ions intervienne secondairement, pour consolider par le départ de sodium l'action stabilisante, hydrophobe du calcium.

Quant à *l'action diurétique* du calcium elle est encore très difficile, sinon impossible à expliquer à l'heure actuelle. La concentration du sang, témoin d'une diminution certaine de la perméabilité endothéliale, ne cadre pas avec notre conception de l'élimination par action sur le seuil. Il faut supposer que l'action du calcium est indirecte, agissant d'abord sur la surface sanguine, puis sur la surface tissulaire des cellules endothéliales, réduisant au minimum les échanges dans le sens sang-tissu et permettant la perméation dans le sens inverse. On peut aussi supposer que l'apport prolongé du calcium modifie l'équilibre chimique du sang, avec déplacement du CO^2 et perturbation de la perméabilité des globules rouges (Hamburger) qui interviendrait ainsi activement dans la déshydratation calcique. Il est possible enfin que les perturbations sanguines entraînent l'action de centres régulateurs supérieurs au niveau du mésencéphale, qui sont spécialement chargés des échanges du métabolisme. Mais le phénomène de la diurèse calcique comporte néanmoins encore une certaine part d'inconnu que ni la notion de l'action spécifique du calcium, ni celle du remplacement du sodium par antagonisme ionique ne permettent d'expliquer complètement, les dosages sanguins, ne donnant pas des résultats faciles à interpréter.

Ces recherches montrent toute l'importance que jouent dans la plupart des phénomènes vitaux tant physiologiques que pathologiques les sels minéraux qui semblent un des facteurs les plus importants du terrain et de la constitution de l'organisme. Nous croyons avoir élucidé certains points de cette question, dont la solution complète se heurte encore à de grandes difficultés techniques.

2° SCLÉRODERMIE AVEC CONCRÉTIONS CALCAIRES

L'étude clinique, radiologique, histologique, histochimique et sérologique d'un cas particulièrement démonstratif nous a permis de reprendre à son sujet toute la série des troubles que nous avons proposé d'appeler avec A. Vallette, les « troubles dyscalciques ».

Une femme de 55 ans, célibataire, entre au service le 17 juillet 1924. Rien à signaler dans ses antécédents, sinon qu'elle a été réglée à 17 ans seulement.

En 1911, coïncidant avec la ménopause, à 42 ans, se sont manifestés des phénomènes sclérodermiques. Début : douleur de l'index droit, comparable à des piqûres d'aiguilles ; puis gêne et tension dans les autres doigts. On parla à ce moment de maladie de Raynaud. Au bout d'un certain temps, les phalangettes

perdirent leur souplesse ; elles s'effilaient tandis que leurs téguments devenaient durs et lisses.

1913 : sclérodactylie généralisée aux extrémités des dix doigts.

Même époque : sensation de tension et de rigidité envahissant le visage et le cou. Au nez, douleurs à type de piqûre qui étaient destinées à disparaître ; mais la sclérodermie de la face s'installait à son tour.

Un phénomène d'un autre ordre se développe en même temps. Au coude gauche, qui s'entourait d'une poussée inflammatoire étendue à tout l'avant-bras, se produisait un abcès d'où s'évacuèrent des matières blanchâtres et crayeuses ; cette lésion finit par se fermer. Concrétions aux doigts.

Traitement par extrait thyroïdien et KI. Peu de résultat. Les concrétions continuent à apparaître sur tous les membres. Torpides, indolores, sensibles seulement au niveau des mains, sous l'action du froid.

Puis, engourdissement et picotements aux pieds ; sensation de marcher sur des épingles.

Examen : Sclérodermie et sclérodactylie.

Tronc et membres : pas de sclérodermie.

Membres : concrétions calcaires. Phosphate de chaux.

Peu de choses aux viscères : insuffisance mitrale complètement compensée.

Circulation entravée dans les zones sclérodermisées (stase passive nulle dans ces régions).

Absence de troubles de la sensibilité.

R. O. C. exagéré (84-55).

Donc à la fois sclérodermique et porteuse de concrétions calcaires.

Concrétions calcaires correspondant à des territoires sclérodermiques ou développés loin de ces derniers ; toujours du côté de l'extension.

Véritables tophus calcaires, symptomatiques de l'état morbide désigné sous le nom de goutte calcaire ; seulement des sels de Ca ; pas de cholestérine ni d'acide urique. Parfaitement opaques aux rayons et indépendants du plan osseux. En rapport avec le périoste par de fines travées calcaires ; mais, après râclage, périoste intact.

Telle est le résumé de notre cas ; nous avons cherché à le placer dans le cadre général des affections où l'on constate une modification de la répartition du Ca dans l'organisme.

Classification générale

Si l'on a beaucoup insisté depuis un certain temps sur le métabolisme des métaux alcalins et alcalino-terreux, en ce que ses troubles sont à la base d'un certain nombre de troubles fonctionnels importants ; si l'on a bien mis en évidence, en particulier, le rôle du calcium dans la tétanie et la spasmophilie, du Na dans les néphrites, on n'a pas assez insisté sur une autre forme de troubles métaboliques du calcium, les seuls que nous aurons en vue ici. Leur expression est plus anatomique que fonctionnelle ; ils touchent les qualités d'imprégnation calcaire des tissus, et, s'ils sont parfois accessibles à l'investigation du seul microscope, ils atteignent souvent des degrés perceptibles à la clinique, ainsi qu'en témoigne l'observation que nous avons citée. Ces cas sont à vrai dire relativement rares, mais ils posent un problème physiopathologique intéressant et qui mérite examen. La classification que nous allons tenter d'établir

nous permettra d'en saisir les diverses modalités ; elle sera d'abord clinique, et ce sera la plus importante ; nous verrons aussi qu'on peut en établir une au point de vue morphologique, en recherchant les localisations anatomiques des troubles calcaires ; enfin la constitution chimique des tophus nous en fournira une troisième, selon qu'ils sont constitués de phosphate ou de carbonate de calcium, et, quand ils coexistent, selon que l'un ou l'autre est représenté en plus grande abondance.

I. — Classification clinique

L'examen méthodique des cas nous conduit à isoler deux grands types :

1º Un type inflammatoire, qui est constitué par des calcifications au niveau de petits abcès qui se transforment secondairement, après une période de simple suppuration, ou se développent d'emblée sur un point d'appel localisé.

2º Un type non inflammatoire qui existe avec des analogies mais aussi de sensibles différences, chez deux groupes de sujets :

a) Des individus jeunes : chez ceux-ci les manifestations du trouble dyscalcique, bien qu'anatomiquement localisées, prennent de manière frappante l'allure et les caractères cliniques d'une affection générale quant à son essence. Si des dépôts calcaires se produisent en divers points du corps, dans le tissu sous-cutané, les séreuses, les muscles, les tendons, il se manifeste parallèlement un ensemble de modifications générales qui se rapportent au terrain lui-même ; ces malades ont des réactions pathologiques à orientation nettement endocrinienne et l'on remarque chez eux, isolés ou associés, des symptômes de dysfonctionnement du corps thyroïde, de l'ovaire, de l'hypophyse, de la surrénale. Or l'on sait bien que les femmes surtout sont, dans leur évolution biologique, dominées par le système sympathico-endocrinien, et nous verrons les importantes conséquences de ce fait en étudiant de plus près la pathogénie. En tout état de cause, ce premier groupe de sujets apparaît nettement individualisé, aux yeux de l'observateur, par son ensemble de caractères cliniques et biologiques, et s'oppose au suivant dont nous allons montrer les caractères.

b) Les vieillards. Il est reconnu que, chez le vieillard, existe une tendance à la sclérose et à la calcification des tissus, tendance qui donne à tous les phénomènes d'ordre vital les caractéristiques propres à cet âge : autour de la veine-porte ; autour des tubes rénaux ; autour du tissu pulmonaire alvéolaire, donnant l'aspect clinique de l'emphysème ; en d'autres régions de l'organisme encore, prennent naissance des formations scléreuses, véritables symptômes de sénilité tissulaire, prouvant que le tissu conjonctif du vieillard subit des modifications qui changent ses qualités d'imprégnation par le calcium. Cliniquement elles se traduisent par des insuffisances fonctionnelles plus ou moins accusées.

Un élément de localisation intervient, de plus, sous forme de causes d'appel locales, qui semblent évidentes ; tels l'athérome aortique, les vieilles lésions valvulaires du cœur, le xanthélasma, sur le rôle desquels il est superflu d'insister. Et ces lésions objectivent, en quelque sorte, au sens le plus concret, ce changement dans les qualités d'imprégnation du tissu conjonctif en même temps que le trouble dyscrasique portant sur la calcémie, l'uricémie, la cholestérinémie, etc.

II. — Classification morphologique

Ce point de vue, fort bien établi par Lhermitte en France, par Verse en Allemagne, permet de distinguer deux grandes variétés, distinctes au point de vue de leur aspect et de leur localisation, sans même qu'il soit besoin de faire intervenir aucune notion de pathogénie ; on les retrouve d'ailleurs identiques dans tous les autres types de maladie par imprégnation (cholestérine, graisse, amylose, etc.).

Ce sont d'abord les calcifications qui se développent isolément en un point donné, à l'occasion de causes bien localisées, telles que les ostéomes vrais de la peau, les tumeurs calcifiées, les lobules adipeux sous-cutanés calcifiés.

Ce sont ensuite les cas qui répondent à ce que Lhermitte appelle calcinose généralisée, où le trouble calcique évolue comme une affection et avec des causes, qui semblent en rapport avec le fonctionnement général de l'économie, accompagnés souvent de troubles trophiques et vaso-moteurs. Et dans ce groupe on peut distinguer, avec lui et certains auteurs allemands, une forme hypodermique, où les concrétions calcaires caractéristiques occupent le tissu sous-cutané, et même le derme ; et une forme interstitielle où ces dépôts ont pour siège les tendons et le tissu conjonctif intermusculaire, sans qu'il y ait pourtant, au point de vue de la nature de ces calcifications, de ligne de démarcation bien nette entre ces deux variétés anatomiques.

III. — Classification chimique

Elle sera simple. On constate la présence exclusive ou simultanée de deux sels de Ca : le phosphate tribasique et le carbonate, ce qui fait que l'on peut ranger d'un côté les concrétions constituées de phosphate seul ou prédominant, de l'autre, celles où c'est le carbonate qui existe à l'état pur ou en plus grande abondance. Quelle est la fréquence relative de l'une et de l'autre catégorie ? Les auteurs se contredisent à ce sujet, et, tandis que Lhermitte conclut de son étude d'ensemble à la prédominance ordinaire du phosphate sur le carbonate, Weil et Weissmann, ayant observé une malade chez qui il en était ainsi en effet, considèrent le fait comme une exception et pensent que le plus souvent le carbonate domine. En réalité, nos investigations nous ont amené à constater une équivalence de

nombre à peu près égal entre les cas des deux genres. C'est ainsi que cinq observations mentionnent la présence simultanée des deux sels de Ca, sans indiquer leurs proportions réciproques ; dix donnent une quantité plus forte de phosphate et sept sont à l'avantage du carbonate. Milian ramène à l'unité tous les points de précipitation calcaire par la comparaison de leur aspect anatomo-pathologique ; cette manière de voir nous semble trop étroite et nous ne croyons pas qu'il faille, au profit d'un seul des aspects, négliger trop d'autres éléments d'égale ou de plus grande importance, en particulier l'évolution clinique.

Du point de vue médical, et du point de vue de la pathologie générale, la composition chimique ou la constitution anatomopathologique ne sauraient nous suffire. Elles n'apportent qu'un élément statique qui n'éclaire en aucune façon la genèse de l'affection tandis que l'ensemble des éléments cliniques, physiologiques et autres nous fournit les notions dynamiques indispensables à la compréhension des phénomènes évolutifs successifs. Or, quel que soit le côté par où l'on attaque ce problème, il est impossible d'attribuer une forme chimique définie à chaque variété de cas ; dans les diverses catégories que nous distinguons, les deux sels de Ca sont indifféremment représentés.

La classification morphologique, au contraire, est conforme à notre classification clinique et s'en rapproche, la calcinose localisée de Lhermitte correspond sensiblement à notre type inflammatoire, et la calcinose généralisée aux faits que nous groupons pour constituer le type non inflammatoire ; elle y ajoute la notion, secondaire il est vrai au point de vue des conclusions pratiques, de la localisation hypodermique et interstitielle qui, à notre avis, n'est pas de grande importance.

C'est donc à la division clinique que nous nous tiendrons en définitive, comme étant la plus générale et la plus conforme au point de vue biologique. Nous avons vu que les concrétions calcaires se produisent avec des caractères distinctifs chez les individus jeunes et âgés ; il s'agit d'examiner maintenant les conditions physiopathologiques qui les produisent.

Explications physiopathologiques

Il nous paraît clair qu'il s'agit d'une diathèse, d'un trouble profond de la constitution, et Virchow déjà distinguait trois variétés de ce qu'il appelait dyscrasie calcaire : la dyscrasie calcaire physiologique de la vieillesse — la dyscrasie calcaire métastasique des lésions osseuses — la dyscrasie calcaire proprement dite, qui comprend les précipitations calcaires sous-cutanées. C'est bien cette idée de diathèse que Lhermitte pressentait en la nommant calcinose généralisée ; nous avons préféré à cette désignation celle de goutte calcaire, car elle rend compte de l'analogie étroite qui existe entre l'affection qui

nous occupe et cette autre affection diathésique qu'est la goutte uratique, au point qu'on a déjà pu prendre l'une pour l'autre ; et elle a aussi l'avantage de mettre bien en relief son caractère de maladie générale. Le terme de goutte calcaire apparaît pour la première fois dans les travaux français avec le rapport de Weil et Guillaumin à la Société de Pathologie comparée sur le métabolisme du Ca ; les auteurs allemands emploient de même le terme de « Kalkgicht » pour les cas analogues.

C'est qu'en effet l'analogie est frappante avec les phénomènes identiques qui se produisent pour l'uricémie, pour l'oxalémie, pour la cholestérinémie, pour ne citer que les plus saillants ; on a dans ces cas une preuve physiologique de l'augmentation du taux d'une substance, dans la présence de calculs de même nature au niveau des voies d'élimination normales, tels les calculs rénaux, les calculs vésiculaires et même intra-hépatiques (Rovsing). D'autre part, il se manifeste une tendance marquée aux dépôts locaux, qui semblent montrer que l'élimination ordinaire ne suffit plus au taux augmenté ou aux conditions de solubilité modifiée ; ainsi naissent le xanthélasma pour la cholestérine, les tophus goutteux, les cirrhoses pigmentaires ou les différents troubles des dépôts pigmentaires dans les tissus.

De même, il y a dans la goutte calcaire des troubles généraux du Ca, et il est logique d'admettre soit un excès de chaux dans le sang, soit une diminution de solubilité du Ca dans le sang et les tissus. Celui-ci n'a en général pas été dosé, mais le premier terme de l'alternative est contredit par les cas où cette mesure a été faite. Weil et Weissmann ont noté une teneur normale du plasma en calcium ; Gilbert et Pollet ne l'ont vue que légèrement augmenté. Nous-même avons trouvé chez notre malade une calcémie normale. Il existe en cela une analogie avec ce qui se passe dans la goutte : l'acide urique du sang des goutteux peut rester à son taux régulier avant, pendant et après l'accès de goutte, aussi n'ose-t-on plus dire que l'hyperuricémie est fatalement à l'origine de toute manifestation goutteuse, mais cela ne signifie pas que le goutteux ne présente pas un trouble du métabolisme urique. Pour expliquer cette apparente anomalie, on tend de plus en plus à admettre que l'hyperuricémie et l'imprégnation uratique apparaissent comme secondaires, dans des conditions données à un trouble portant sur une autre, ou sur plusieurs autres substances. Ces troubles entraînent une diminution de la solubilité de l'acide urique, laquelle n'est pas permanente, mais varie avec les facteurs qui la régissent.

La similitude des troubles uratiques et calciques autorise à voir les choses de la même manière en ce qui concerne le Ca ; là aussi, il y a moins excès sur le taux habituel, que, surtout, une variation de la forme sous laquelle se trouvent ordinairement les combinaisons calcaires dans le sang et dans les tissus. Cette viciation métabolique consisterait en une diminution de la solubilité sous l'influence d'autres éléments : troubles alcalosiques ou acidosiques avec formation de carbonates ; troubles phosphorémiques avec formation de phosphates, sans qu'on puisse déterminer dans quelles conditions les

uns ou les autres se produisent, comme nous l'avons vu en examinant la classification chimique, puisque les phosphates ou les carbonates peuvent se rencontrer les uns ou les autres dans des cas par ailleurs concordants.

Toutefois, s'il est certain que les troubles acidobasiques se répercutent sur le calcium principalement par des modifications du taux en acide carbonique libre, on doit admettre avec Straub, Sherman et d'autres, que les variations métaboliques de l'ion calcium sont en connexion étroite avec celles du Phosphore et de ses sels.

Au niveau des tissus, il y aurait une altération dans les qualités d'imprégnation, de même qu'elles existeraient dans les xanthomatoses, dans la goutte, pour laquelle Gudzent l'a affirmée et qu'il a nommée uratohistéchie ; et l'anomalie portant sur la chaux elle-même, dont les concrétions calcaires sont le témoin indiscutable, n'est donc pas nécessairement le résultat d'une hypercalcémie, mais doit être recherchée dans les troubles intratissulaires du Ca.

Ces deux ordres d'altérations, calcaire et phosphorique, sont d'ailleurs concomitants. Le plus grossièrement perceptible est celui du Ca, et ce sera aussi le plus important au point de vue anatomique. Le plus sensible, donc le plus important biologiquement, est celui du P ; car, si l'on n'a pas encore bien pu préciser les phénomènes qui conduisent à la formation des carbonates, on a d'ores et déjà bien mis en évidence le rôle probable du phosphore Weil et Weissmann ont trouvé dans le plasma une teneur en acide phosphorique augmentée, et ont bien opposé à ces fait l'hypophosphorémie des rachitiques. Gilbert et Pollet ont trouvé une teneur quadruplée ; nous-même avons constaté un taux légèrement augmenté. Bien plus, les concrétions de notre malade étaient constituées exclusivement par du phosphate de chaux, ce que divers auteurs avaient déjà observé. Dès 1901, Morel-Lavallée rapportait une observation de concrétions calcaires sous-cutanées surtout digitales, où l'analyse chimique ne montra pour ainsi dire que du phosphate de chaux ; si nous le citons particulièrement, c'est que l'auteur, à cette époque déjà, s'inspirant dans une certaine mesure des théories de Joulie, admet un trouble diathésique de l'acide phosphorique pour les concrétions calcaires, de même qu'il y a un trouble diathésique de l'acide urique pour la goutte uratique.

Notre conviction étant ainsi renforcée par la connaissance de cette idée de Morel-Lavallée, nous pourrons donc considérer dans certaines conditions les troubles de fixation du Ca comme les témoins de modifications de la phosphorémie, qui est mal étudiée à l'heure actuelle ; et quand nous parlerons de troubles du métabolisme calcique, nous les considérons comme associés à ceux du P, si même ces derniers ne sont pas primordiaux.

C'est donc entre ces deux éléments de la question que s'orientent actuellement les recherches : d'une part la forme particulière sous laquelle se trouvent les sels calcaires ; de l'autre, les modifications chimiques et tissulaires, représentées surtout par le taux du phosphore sanguin et les qualités d'imprégnation des tissus.

Il y a, comme nous le voyons, une analogie très étroite entre les diathèses que nous avons mentionnées, et nous en trouverons une preuve de plus en étudiant la structure tissulaire des précipitations locales.

Histologie

L'histologie de ces lésions varie selon qu'on s'adresse aux concrétions de type diathésique ou de type inflammatoire pur.

1º *Type diathésique :*

Ce type se retrouve sans changements dans le tophus uratique, les précipitations calcaires, les xanthélasmas.

Il est constitué d'un centre anhiste, contenant la substance en excès : urates, sels de chaux, cholestérine. Une couronne de cellules à corps étrangers l'entoure, ainsi que des cellules conjonctives à allure variable : fibroblastes, histiocytes, plasmocytes.

Cependant, pour les concrétions calcaires, quand on étudie soigneusement les cas en prenant des lésions au début, on constate d'abord une surcharge calcaire pure, sans aucune réaction locale, de même que l'on constate, en cas de goutte, une surcharge uratique pure, exempte de toute autre réaction locale. Dans les lésions plus avancées, on voit, parallèlement dans ces deux diathèses, apparaître la délimitation secondaire ; le tissu conjonctif réagit et présente des états métamorphiques divers qui permettent de reconstituer les événements à partir du moment de la précipitation centrale jusqu'à celui de l'élimination ou de l'enrobement cellulaire.

Pour le tophus calcaire en particulier, l'imprégnation calcaire suit des étapes progressives, depuis des modifications physicochimiques imperceptibles purement *métatrophiques,* jusqu'à des modifications chimiques et anatomiques, cliniquement décelables. En étudiant les tissus par des prélèvements à différents endroits, ou à la périphérie de plus en plus éloignée des concrétions, on trouve la succession suivante.

a) *Homogénisation.* — La substance conjonctive intercellulaire de Nageotte subit tout d'abord des modifications colloïdales qui, lui faisant perdre la différenciation de sa structure fibrillaire, lui donnent un aspect plus uniforme et plus homogène ; elle ne se laisse plus aussi facilement imprégner par les colorants histologiques ; la substance connective semble devenir un peu plus transparente ; les voies de canalisation, les zones de perfusion, de traction, etc., se confondent en une grande plage unique de mésenchyme presque indifférencié, mais dont le collagène est plus cohérent et plus visqueux que normalement. C'est l'homogénisation, première étape de la diminution de la différenciation de la substance intercellulaire, d'un *métamorphisme* dans lequel le fonctionnement cellulaire fibroblastique n'intervient probablement que très peu. Dans la prochaine étape :

b) l'*Hyalinisation,* la substance collagène par flocculation progressive a pris un aspect granuleux fin et réfringent très spécial ;

elle poursuit déjà son métamorphisme dans une voie déterminée qui l'éloigne de plus en plus de l'état semi-fluide de la normale. De l'état de sol elle a passé à l'état de gel. L'imprégnation par les colorants rend les tissus plus lumineux et leur donne un aspect brillant très particulier.

c) La *Fibrose*, l'étape suivante, représente l'état du tissu qui est déjà fixé dans sa structure tramulaire ou lamellaire, qui a perdu complètement l'état de fluidité ou même de viscosité nécessaire aux échanges intercellulaires et qui ne possède plus que des qualités mécaniques de soutien, de liaison ou de traction. Le protoplasme des fibroblastes se rétrécit et finit par se réduire complètement. Les noyaux se raréfient et les cellules ne se trouvent plus qu'isolées dans les bandes lamellaires du tissu fibreux.

Le van Gieson et les techniques analogues mettent la fibrose [1]) bien en évidence ; cette coloration montre en rose ou en rouge les fines fibrilles jeunes du tissu conjonctif et en brun verdâtre les tissus déjà fibreux.

d) La *Sclérose*. — Les cellules conjonctives finissent par disparaître complètement, le métamorphisme sclérogène du mésenchyme est alors terminé. Il semble s'être faite une saturation colloïdale en Ca, si l'on peut employer ce terme, c'est-à-dire que l'imprégnation calcique a atteint son maximum compatible avec l'état suspensoïde du gel. Le tissu se condense en bandes solides amorphes ou lamellaires, les phénomènes d'interchange sont suspendus. La substance intermédiaire présente un minimum de vitalité, ses qualités d'imprégnation modifiées se reconnaissent très bien par la coloration jaune intense au safran du Gâtinais selon la technique de P. Masson.

e) *L'apparition des sels calcaires*. — Elle témoigne de la sursaturation du tissu en Calcium avec précipitation des sels de chaux. On peut voir les fibres scléreuses se surcharger de chaux, se calcifier dans toute leur étendue, la calcification diffuse et totale du tissu connectif représentant un chaînon de plus entre tous les phénomènes précédants de calciation et la collection de petits amas calcaires. Le plus souvent cette étape semble faire défaut. Dans le tissu scléreux se montrent des grains calcaires plus ou moins volumineux et confluents, plus ou moins nombreux. Les uns, gros blocs volumineux irréguliers, se trouvent dans des zones scléreuses dont la périphérie représente en raccourci toutes les phases que nous venons de décrire. Les autres, agglomérés secondairement par la confluence plus ou moins complète de petits blocs d'abord isolés, présentent des débris de travées de délimitation qui sont en métamorphisme cellulaire, de même que la limite conjonctive circonscrivant l'ensemble des blocs calcaires.

On voit se réaliser dans ce second cas une image absolument identique à celle du tophus goutteux. Autour du conglomérat cal-

---

[1]) Nous opposons intentionnellement ici la fibrose à la sclérose pour dissocier le plus possible les étapes successives de la calciation du connectif. En général, les histologistes ne font pas de distinction entre les deux termes.

caire central — phosphaté ou carbonaté, peu importe, — le tissu conjonctif entre en réaction cellulaire. La sclérose, la fibrose, l'hyalinisation, étapes successives, mais limitrophes par la disposition des tissus, se peuplent de cellules dont la provenance autochtone ou vasculaire est à peu près impossible à déterminer. Au voisinage immédiat de la substance calcaire, ce sont des cellules géantes fortement éosinophiles et contenant parfois un ou plusieurs grains de chaux, quelques gros fibroblastes allongés à aspect épithélioïde et des gros et moyens lymphocytes. On décèle aussi, suivant les endroits, d'assez nombreux lymphocytes à type plasmocytaire et des éosinophiles plus ou moins nombreux, le plus souvent à gros noyaux peu lobés. Les polynucléaires, en général rares, n'apparaissent en quantité appréciable, souvent même considérable, que dans les cas où la perforation des téguments a amené une ulcération. L'analogie avec les tophus uratiques est complète.

Il est intéressant de noter que, si le calcium n'apparaît histologiquement et cliniquement que tardivement, il n'en demeure pas moins très probable qu'il existe déjà antérieurement dans les tissus et y conditionne selon son mode d'action biologique (Wolf) l'état colloïdal de la substance connective (métatrophisme histologiquement indécelable).

La flocculation granulaire et la précipitation chimique ne sont probablement que les dernières étapes de cette imprégnation cumulative. Il n'est cependant pas encore possible de se prononcer d'une manière définitive sur ce point, d'autant moins que nous ne saisissons pas non plus pourquoi, dans certains cas, l'évolution sclérogène et calcifiante subit une déviation vers le métamorphisme ou l'infiltration réactionnels. Sont-ce des modifications chimiques secondaires qui, amenant le calcium de l'état ionique et atomique à l'état salin et moléculaire, le rendent « étranger » (xénique) au tissu avoisinant et font apparaître dans celui-ci les cellules géantes et tout le cortège des transformations hystiocytaires ? La solution expérimentale de cette question présente encore de grandes difficultés.

Ces aspects s'observent aussi bien dans la calcinose généralisée des vieillards que dans celle plus fréquente des sujets jeunes.

2° *Type inflammatoire :*

La calcification secondaire de foyers inflammatoires, surtout de foyers d'inflammation subaiguë ou chronique, est de constatation fréquente. On l'observe notamment au niveau des lésions tuberculeuses cicatrisées, au niveau des foyers athéromateux artériels, au niveau des empâtements inflammatoires des glandes sébacées du scrotum, qui se transforment parfois en boules calcaires.

Dans tous ces cas, les phénomènes se passent dans l'ordre inverse de celui que nous venons de suivre. L'inflammation, dont la disposition histologique présente un aspect plus ou moins spécifique, subit au niveau de sa partie nécrobiotique une imprégnation par des sels calciques, c est une calcification.

Une fois la chaux accumulée au centre de ces formations, dont l'origine peut se reconnaître plus ou moins facilement suivant la disposition de ses éléments, des phénomènes de résorption secondaire peuvent y produire des remaniements importants. La chaux dissociée par le travail cellulaire, transportée soit en bloc par les cellules géantes, soit à l'état colloïdal ou soluble par les autres cellules et la substance intercellulaire, imprègne celle-ci et peut y créer des aspects d'homogénisation, hyalinisation, sclérose, etc., analogues à ceux que nous avons décrits. Ainsi se réalisent par un mécanisme inverse : conversion d'un état chimique en un état colloïdal, des images identiques à celles de la calcinose, diathèse qui des phases colloïdales aboutit aux phases chimiques et anatomiques. La différence plus ou moins marquée entre les deux états est constituée par la participation et l'agencement des éléments inflammatoires et parfois, surtout si elles sont sous-cutanées et ulcérées, les concrétions postinflammatoires peuvent prendre un aspect presque identique aux tophus spontanés.

Tout concorde en somme à rapprocher la goutte calcaire des autres affections diathésiques et nous devrons l'étudier dans son essence et dans sa pathogénie en nous plaçant au point de vue d'une tare générale, acquise ou constitutionnelle.

Pathogénie

Qu est-ce qui provoque les troubles métaboliques portant sur le calcium ?

Il semble bien qu'il s'agisse de modifications endocriniennes de différents ordres, et celles-ci, on le sait, se produisent de préférence et le plus souvent chez la femme, remarquables d'autre part aussi par la grande mobilité de ses dépôts calciques : l'ostéomalacie est une affection calciprive essentiellement féminine. Les rapports en particulier de l'ovaire et du métabolisme calcique sont bien mis en évidence par Leriche d'une part, par Dalsace et Guillaumin d'autre part, au cours de la castration physiologique ou artificielle. Leriche, en effet, observe que le rhumatisme apparaissant chez la femme avec la ménopause est un rhumatisme de castration, qui tient aux modifications que cet état d'involution sexuelle impose au métabolisme du calcium et du phosphore. Dalsace et Guillaumin, de leur côté, établissent que chez les femmes ayant subi l'ablation opératoire des ovaires, on constate une chute importante du taux du Ca. Ces modifications en moins, les observateurs les peuvent mesurer par le taux du Ca sanguin, tandis que, comme nous l'avons vu, l'excès manifeste du Ca organique que traduit la goutte calcaire n'a pas, dans la calcémie, un témoin aussi fidèle. Néanmoins, nous pouvons raisonner par analogie et admettre comme certains les rapports étroits entre le système endocrinien de la femme et le métabolisme calcaire ; il en résulte l'association avec d'autres lésions qui peuvent masquer le trouble basal. C'est pourquoi la diathèse calcaire chez les jeunes, que nous avons vue associée cliniquement à la pathologie endocri-

nienne, et que nous venons de montrer en rapport de cause à effet avec elle, est presque exclusivement une diathèse féminine ; remarquons de plus qu'elle se manifestera surtout aux époques critiques de l'évolution vitale : puberté ou ménopause.

La pathogénie des troubles dyscalciques du vieillard ne sera sans doute pas tout à fait la même ; ils atteignent d'ailleurs rarement chez lui des degrés aussi marqués que chez le jeune. Peut-être la même cause endocrinienne agit-elle à un degré moindre chez les vieux que chez les jeunes, la diminution fonctionnelle par une sclérose parcellaire et diffuse d'une glande chez les premiers répondant à un déficit plus ou moins complet de la même glande chez les seconds. On peut comparer à ces troubles ceux d'une autre affection diathésique qui, selon l'âge du sujet, prend des caractères différents. Nous voulons parler du diabète : il est bien évident que, chez les individus jeunes, le diabète prend une allure distincte de celle du diabète — le plus souvent gras — des malades plus âgés, bien qu'un seul mécanisme fondamental soit certainement à la base des deux. Or, de même que sur un terrain jeune, modifié au point de vue endocrinien, de même chez les vieillards, nous l'avons vu, la calcification des tissus s'opère avec une particulière fréquence. D'une part, chez eux, le plus grand nombre des éléments constitutifs du sang a subi de légers troubles de la régulation, et il en est probablement ainsi pour le calcium et le phosphore. D'autre part, le tissu conjonctif modifie, à cette époque de la vie, ses qualités d'imprégnation, ainsi qu'en témoignent les colorations histologiques ; et il est possible d'envisager une explication physico-chimique de ce fait, en l'attribuant à une maturation des colloïdes, dont il est démontré, depuis J. Lœb, qu'ils présentent avec le temps une tendance de plus en plus marquée à se condenser et à floculer spontanément. Peut-être existe-t-il, associée à ce premier élément du problème, une différence entre les affinités calciphiles, ou, plus généralement, métallophiles, du jeune et du vieux, que l'on puisse voir ou non, entre ces modifications colloïdales et ces affinités différentes, une relation de cause à effet. Et il est permis de se demander si, dans les cas où l'état endocrinien amène cet ordre de troubles dyscalciques, qui nous occupent, les jeunes ne modifient pas leur terrain par un vieillissement prématuré de leur tissu conjonctif ; si, en somme, par suite du déficit et de l'hyperfonctionnement de certains organes, ces jeunes calciphiles ne subissent pas une sénilité prématurée d'une partie de leurs tissus.

L'opposition est flagrante si l'on compare à l'organisme du vieillard celui de l'enfant ; à une tendance aux variations dans le sens de l'excès de calcium chez le premier répond au contraire une tendance au déficit calcaire chez le second, avec la tétanie et la spasmophilie des nourrissons, le rachitisme de la seconde enfance. On peut probablement là aussi incriminer une viciation du métabolisme phosphoré, trouble général à répercussion secondaire sur la fixation du calcium, et c'est avec raison que Weil et Weissmann ont bien mis en regard de l'hypophosphorémie au cours des maladies à déficit calcaire, telles que le rachitisme, l'augmentation, au contraire du phosphore sanguin, que l'on constate quand le calcium se trouve en

excès ; il en est une preuve de plus, c'est la nature phosphatique fréquente des concrétions spécifiques aussi bien chez les vieillards que chez les jeunes.

En fin de compte, on peut donc bien considérer le terrain comme cause des précipitations locales, dans un grand nombre de cas et c'est avec raison qu'on les réunit sous le terme de goutte calcaire.

Ces faits doivent être absolument opposés aux quelques cas de calcifications locales, qui n'offrent aucune difficulté pathogénique ; il s'agit en effet d'un cas particulier d'un phénomène général : la calcification secondaire d'une lésion inflammatoire.

II. ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE DANS L'ORGANISME

Dans l'observation clinique des goutteux et dans l'étude expérimentale des états hyperuricémiques nous avions toujours été frappés, après bien d'autres auteurs, de l'absence de corrélation entre l'uricémie et l'hyperuricémie d'une part, les crises de goutte et les précipitations tissulaires goutteuses d'autre part. L'idée d'une substance intervenant intermédiairement sur le taux de l'acide urique dans le sang, sur ses conditions d'élimination urinaire ou de précipitation intratissulaire devait forcément s'imposer. Dans les recherches expérimentales avec le Prof. L. Ambard nous avons essayé d'apporter à cette hypothèse quelques arguments nouveaux ; dans nos recherches sur le tophus goutteux nous en avons ajouté d'autres.

1° SÉCRÉTION RÉNALE DE L'ACIDE URIQUE

L'INFLUENCE DE LA DIURÈSE AQUEUSE ET DE L'ATOPHAN SUR L'ÉLIMINATION DE L'ACIDE URIQUE ET DES BASES PURIQUES

J. Camus avait signalé que le diabète insipide provoqué chez le chien par lésion de la base du cerveau s'accompagnait d'une augmentation de l'élimination des bases puriques avec diminution de l'acide urique. Il s'est demandé, étant donné que certaines bases puriques sont diurétiques, si ce phénomène ne pouvait pas être la cause de la polyurie qu'il a observée et si pareil phénomène n'interviendrait pas dans certaines polyuries pathologiques de l'homme, voire même dans les polyuries physiologiques.

Une observation de Rotky datant de 1910 relatait déjà que dans le diabète insipide humain l'élimination des bases puriques était normale. De notre côté nous avons dosé les bases puriques et

l'acide urique chez 2 diabétiques insipides. Le premier urinait quotidiennement de 8 à 9 litres avec 50 cgr. d'acide urique et 20 cgr. de bases puriques ; le second avait une diurèse de 12 à 14 litres avec des éliminations d'acide urique et de bases puriques analogues à celle du premier malade.

Dans ces trois observations on ne retrouve donc pas le phénomène signalé par J. Camus dans le diabète insipide expérimental.

Nous avons recherché encore si la polyurie provoquée par ingestion d'eau ne permettait pas de retrouver le phénomène en question. Les résultats ont été négatifs.

Après l'ingestion de 800 cc. d'eau, nous avons pu réaliser une polyurie qui, recalculée à raison des 24 heures atteignait 20 litres. A ce moment, les débits recalculés à raison des 24 heures ont été de 50 cgr. pour l'acide urique et de 20 cgr. pour les bases puriques. Dans une autre expérience avec une polyurie de 10 litres, le débit des bases puriques était de 12 cgr. par 24 heures. Ce sont là, on le voit, des éliminations de bases puriques voisines de celles des sujets non polyuriques. Ajoutons que, étant donné la dilution des urines, nos dosages ont porté sur 400 et 500 cc., réduits à 100 cc. au bain-marie en milieu acide.

Au cours de nos recherches, il nous a été donné de constater le peu d'influence de la diurèse aqueuse sur la sécrétion de l'acide urique.

L'acide urique de l'urine de 12,50 à 14,07 a été dosé sur 400 cc. réduits au bain-marie. Notons que le sujet avait pris du café au lait, du pain et du beurre à 7h. 30, mais que, depuis lors, il n'avait rien ingéré sauf 800 c. c. d'eau ordinaire entre 11 h. 43 et 11 h. 53.

L'observation montre une diminution graduelle du débit de l'acide urique depuis le début jusqu'à la fin de l'expérience. La polyurie intercurrente influence ce débit, mais très légèrement, puisqu'il a été de 0,55 au lieu de 0,47, moyenne de 0,58 et 0,37. Ainsi tandis que le volume urinaire passe de près de 1 à 8, le débit de l'acide urique n'a augmenté que de 1 à 1,15 par rapport au chiffre moyen prévu d'après la décroissance moyenne du débit. Cette augmentation très légère, dont nous verrons d'ailleurs tout à l'heure la cause, reste donc très inférieure à celle que l'on observe au cours de la polyurie pour l'urée, dont le débit passe de 1 à 2 quand le volume urinaire passe de 1 à 8.

Dans un travail récent L. Morris et M. Rees, qui traitent justement du même problème, à savoir de l'influence immédiate de la diurèse aqueuse sur le débit de l'acide urique étaient arrivés, il est vrai, à une conclusion opposée. Mais, si, au lieu de ne s'en tenir qu'à leurs conclusions, nous considérons aussi leurs expériences, nous voyons que celles-ci n'autorisent pas la conclusion que les auteurs en ont tirée ; et forts de nos résultats nous devons maintenir que la diurèse de l'acide urique est indifférente à la diurèse aqueuse.

L'acide urique ne s'élimine donc pas comme une substance sans seuil : son indifférence vis-à-vis de la diurèse aqueuse le démontre.

Serait-il une substance sans seuil ? Toute tentative pour étayer ou infirmer cette conception nous paraît actuellement vouée à l'échec. Considérons par exemple le fait qu'à uricémie constante, l'atophan

augmente le débit de l'acide urique. Dans l'hypothèse d'un seuil, on dira que l'atophan l'a abaissé. S'il en est ainsi, il sera permis d'espérer qu'en profitant de cette emprise de l'atophan sur le seuil, on augmentera le débit de l'acide urique en faisant coïncider une polyurie aqueuse avec l'ingestion de l'atophan : atophan + polyurie devant donner un débit urique plus fort que atophan seul. Nous avons fait l'expérience. Le résultat a été négatif. Mais il ne faut pas oublier qu'une expérience similaire a été déjà faite pour le glucose, substance qui a notoirement un seuil. On a vu que phloridzine + polyurie ne donne pas une glycosurie plus forte que phloridzine seule. La question du seuil de l'acide urique ne peut donc pas être attaquée pour le moment du point de vue expérimental, et c'est pour des raisons d'analogies que nous déciderons.

L'acide urique peut-il être considéré comme une substance excrémentielle? Une substance de ce type n'ayant pas de seuil, nous admettrons que l'acide urique n'en a pas.

Mais, dès lors, le débit d'une substance sans seuil non influencé par la polyurie aqueuse, apparaît comme un fait paradoxal. Il n'entre dans aucun type de sécrétion rénale connu. Tout au plus pourrait-on le rapprocher du type que nous avons appelé élimination par translation et pour lequel nous ne connaissons qu'un représentant qui est une substance sans doute colloïdale : l'amylase. Mais nous croyons que le mécanisme de la secrétion de l'acide urique est d'une nature encore différente. Sans que nous puissions le démontrer nous pensons que, normalement, l'acide urique ne peut pas franchir tout seul le rein et que, si l'on en retrouve dans l'urine, c'est qu'une autre substance en permet la traversée rénale.

Une substance au moins, de ce genre, nous est connue, c'est l'atophan, et notre opinion est que c'est grâce à la production d'une substance de ce genre par l'organisme que celui-ci élimine l'acide urique.

Nous avons constaté en effet, qu'après un repas, le débit de l'acide urique dans l'urine diminue graduellement, alors que l'uricémie reste à peu près invariable.

Nous avons noté également que l'ingestion d'une solution d'HCl relève le débit de l'acide urique sans augmenter l'uricémie.

Enfin, nous avons observé que chez 2 sujets qui sont restés à jeun le matin, le débit initial de l'acide urique étant faible dans les premières heures, se relève ensuite en dehors de toute alimentation, avec cette seule coïncidence que le sujet a accusé une sensation de faim.

Ces deux derniers résultats peuvent paraître singuliers au premier abord, mais d'après certaines expériences anciennes et d'après les recherches encore inédites de L. Ambard il est à présumer que l'acide chlorhydrique augmente le métabolisme azoté en exagérant la sécrétion de la sécrétine ; la faim agissant de même.

En définitive, tout ce qui exagère le métabolisme azoté, comme un repas, l'ingestion d'acide chlorhydrique et la sensation de la faim,

exagère le débit de l'acide urique, sans modifier sensiblement l'urémie. Nous pensons qu'il en va ainsi parce qu'au cours de l'exagération du métabolisme, l'organisme fabrique la substance diurétique de l'acide urique.

2° ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE DU TOPHUS GOUTTEUX

Le tophus goutteux est tellement caractéristique de la goutte que bien longtemps avant la notion de l'acide urique et des troubles de son métabolisme, les médecins le considéraient déjà comme un dépôt de la matière peccante de la goutte ; d'après Scudamore le mot serait d'origine hébraïque. Ce n'est qu'après les travaux de Wollaston, dans la première moitié du dernier siècle, que l'on a appris à déceler, par l'analyse chimique, la nature urique de ces concrétions et à les distinguer des calcifications, l'expérience de laboratoire venant une fois de plus confirmer l'acquit d'une expérience clinique déjà longue. D'autres constations s'y sont jointes ; notamment, chez nous, les travaux inspirés et dirigés par le professeur Chauffard ont ajouté de nombreux faits nouveaux.

La fréquence du tophus goutteux est cependant loin d'atteindre la totalité des cas de goutte. Dans les statistiques déjà anciennes de Scudamore, on peut compter, sur 500 cas de malades goutteux, 45 porteurs de tophus. Ce chiffre est cependant un peu trop faible et fait supposer que le clinicien anglais n'a envisagé que les concrétions auriculaires particulièrement caractéristiques ou, tout au moins, n'a tenu compte que des concrétions relativement volumineuses. Garrod qui a soigneusement recherché tous les nodules ressemblant au tophus à tous les endroits susceptibles d'en porter, a pu en réunir 17 cas sur un total de 37 malades. Cette proportion de presque la moitié est peut-être un peu exceptionnelle. Duckworth, en effet, ne trouve que 49 cas de tophus sur un total de 150 malades, Lécorché 20 p. 100, Norman Moore 5 tophus sur 80 autopsies de goutteux. Ces chiffres, très différents, ne sont pas absolument comparables entre eux. Garrod se servant d'un procédé de diagnostic biologique décelait des goutteux, porteurs parfois de peu de symptômes caractéristiques. Norman Moore, se basant sur des constatations nécropsiques, ne pouvait admettre que des cas avec des lésions très manifestes.

Localisation. — Le tophus est, en général, très facile à trouver et siège le plus souvent au niveau de l'oreille. C'est là que l'ont trouvé Ideler, Cruveilhier, Todd, Scudamore, etc. Garrod a précisé ses localisations et cité de nombreux cas où les tophus s'étaient développés ailleurs.

A l'oreille c'est surtout au bord de l'hélix qu'ils apparaissent, moins souvent sur l'anthélix, à la face antérieure de l'oreille externe ou au lobe. Les petits grains tophacés sont généralement uniques, mais il n'est pas rare qu'ils soient plus nombreux et Minkowski en a compté jusqu'à 12 à la même oreille. Légèrement brillants et de

teinte blanchâtre ou « beurre frais » (Chauffard) ils ne dépassent guère le volume d'un millimètre à un demi-centimètre de diamètre, mais peuvent atteindre un diamètre de 4 à 5 centimètres.

Leur *consistance* est molle, presque liquide au début ; peu à peu ils durcissent, offrent une résistance cartonnée, puis cartilagineuse. Plus solidement fixés dans le tissu auriculaire, ils ne glissent plus à la palpation. En même temps leur aspect change. De teinte jaunâtre, crème ou beurre frais d'abord, ils prennent une teinte un peu plus blanchâtre et finissent par ressembler à des grains de chaux blancs. Les modifications successives de la peau accentuent encore celles du tophus. D'aspect normal ou tout au plus légèrement rosé au moment de la formation du tophus, la peau subit une réaction hyperémique qui lui donne une teinte rouge plus ou moins foncée. Le petit dépôt uratique blanc jaunâtre tranche alors plus nettement sur ce fond rouge et apparaît par transparence comme tache sombre sur le tissu rouge transparent de l'oreille. Même après disparition du tophus, une petite cicatrice linéaire ou une petite dépression circulaire, vestige de fistule, peuvent témoigner de la formation à une époque quelconque d'un tophus (Charcot).

Autres localisations. — Les tophus des extrémités sont moins fréquents que ceux des oreilles. Ils présentent les mêmes caractéristiques d'aspect et de consistance et siègent de préférence au voisinage des petites articulations, surtout à la face dorsale des mains et des doigts. Ils peuvent déformer les contours articulaires au point qu'il devient difficile de distinguer l'articulation saine avec gros tophus de l'arthrite goutteuse elle-même. Bien des fois, d'ailleurs, les lésions intra-articulaires et dépôts para-articulaires se combinent et amènent des déformations douloureuses et des limitations importantes des mouvements articulaires. Seules, sans arthrite concomitante, des concrétions tophacées, même très volumineuses, peuvent ne gêner en rien le jeu des articulations ou tout au plus par la tension cutanée ou le coincement de dépôts profonds.

Les *tissus tendineux* et *péritendineux* et les *bourses* sont le siège de prédilection des tophus. Ils y forment des nodules, des petits grains de plomb en chapelet ou de petites plaques qui perdent leur mobilité première en s'incrustant sur les plans péri-osseux. On ne les distingue plus que difficilement alors de calcifications, de formations périostiques comme les exostoses banales, sans le secours de rayons X, à moins que l'accroissement progressif, en les ramenant au voisinage de la peau, ne leur rende les caractères classiques.

Les *bourses olécraniennes* et *patellaires* sont si souvent porteuses de tophus, qu'il est rare de ne pas y trouver à l'autopsie d'un goutteux des petits grains blancs soyeux ou crayeux, souvent minimes et échappant à un examen superficiel. Bien que parfaitement silencieuse le plus souvent, leur apparition peut être précédée de phénomènes réactionnels identiques à ceux de l'accès de goutte articulaire. Une fois constitués ils peuvent être très douloureux spontanément ou à la palpation et offrir des variations de sensibilité qui se calquent sur

l'état de susceptibilité biologique de leur porteur. Sur le même sujet certains tophus peuvent être plus sensibles et plus douloureux que d'autres ; ces constatations peuvent changer d'une fois à l'autre.

Le *diagnostic* est assez facile grâce à la *consistance irrégulière* et progressivement plus ferme, au *siège sous-cutané*, à la *forme* le plus souvent *arrondie*, à la *mobilité* sur les plans profonds. Les modifications de la peau présentent souvent une succession également pathognomonique. Au début aucune altération notable ; l'accumulation uratique se fait à une certaine profondeur et reste séparée de l'épiderme par toutes les couches du derme. Puis, en s'accroissant, la masse du tophus monte vers la surface cutanée. La peau devient lisse, légèrement brillante et un peu tendue, elle ne glisse plus sur le tophus. La teinte rose du début devient rouge et se fonce de plus en plus. Les phénomènes réactionnels prennent une acuité telle qu'ils font penser à un phlegmon ou un abcès profond. Cependant l'absence de fièvre et de polynucléose notable ne cadrent pas avec ce diagnostic. L'anamnèse de crises antérieures, la constatation d'une hyperuricémie orientent vers la goutte ; l'apparition de perles tophacées dont le reflet blanchâtre, nacré vient iriser à la surface rouge de l'épiderme confirment le diagnostic de tophus d'une bourse.

A part ces localisations plus communes, le tophus peut se rencontrer un peu partout soit dans le tissu conjonctif un peu lâche, soit dans les parties distales exposées à des variations de température et de circulation particulièrement fréquentes et grandes.

Cependant le *diagnostic* de ces tophus oculaires, nasaux ou périnéaux n'est pas toujours facile ; les petits nodules athéromateux du scrotum, les xanthomes peuvent y ressembler et seule l'analyse histologique et microchimique permet de confirmer les présomptions cliniques.

Au niveau des *mains*, l'erreur est possible avec les *nodosités* d'Heberden et de Bouchard. Celles-ci sont généralement doubles et disposées symétriquement de chaque côté de l'articulation ; un sillon de séparation central leur donne l'aspect « natiforme » (Léri). Dures ou élastiques suivant les cas, spontanément douloureuses ou parfaitement indolores, elles sont difficiles à distinguer par la palpation du tophus classique, dont « elles ne diffèrent que quantitativement plutôt que qualitativement » (Léri). Ce qui permet le diagnostic, c'est parfois l'aspect « beurre frais » et plus saillant du tophus. On se rappellera aussi que les nodosités d'Heberden et Bouchard sont surtout observées chez les vieilles femmes, tandis que le tophus est plus fréquent chez l'homme adulte. Enfin, dans beaucoup de cas, ce n'est que la radiographie qui permet la différenciation.

Aux rayons X, les nodosités d'Heberden montrent une boursouflure, un étalement et un épaississement de la tête articulaire de la phalange avec rétrécissement de l'espace articulaire, les cartilages pouvant s'engréner par les irrégularités en dent de scie de leur surface articulaire. C'est en somme l'épaississement des phalanges qui est la caractéristique principale de ces états, que Léri assimile à juste

raison aux aspects habituels de l'ostéo-arthrite rhumatismale chronique. Au contraire, comme l'a nettement établi Desternes, le signe fondamental de la lésion goutteuse est la transparence anormale du tissu osseux. Elle se reconnaît à la présence de taches lacunaires centrales ou en encoches périphériques à bords nets, soulignés par l'ombre un peu plus forte d'une ostéite condensante bordante. A côté de ces lésions ostéo-articulaires les tophus apparaissent en taches claires au niveau des parties molles et peuvent, en déformant l'os par compression, lui donner un aspect « comme déchiqueté à coup d'ongle » (A. Weill). Les nodosités non goutteuses se reconnaissent au contraire à la tache sombre qu'elles donnent sur les clichés.

Etudiant ces mêmes nodosités chacun de leur côté, en 1897, Potain et Serbanesco leur trouvent un aspect clair et transparent, tandis que Barjon et Destot insistent sur leur opacité aux rayons X. Cette divergence s'explique peut-être, si on se rappelle que certaines nodosités dites d'Heberden montrent aux rayons X « des petites taches claires disséminées paraissant révéler de minimes dépôts uratiques ». Aussi semble-t-il difficile d'établir, comme le voulait Charcot, une cloison étanche entre les tophus et les nodosités d'Heberden et Bouchard, avant que des dosages chimiques aient établi la nature exacte des dépôts cristallins ou amorphes, que Léri a mis en évidence dans ces derniers.

Développement. — Quand on interroge des goutteux atteints de tophus de l'oreille sur les circonstances de l'apparition de leur nodule, ils vous répondent souvent que cette lésion ne les a encore jamais gênés le moins du monde ; certains constatent même avec stupéfaction la présence d'une petite perle auriculaire dont ils ne s'étaient pas aperçus jusqu'alors. *Le tophus peut donc survenir d'une façon parfaitement insidieuse et indolore*, au cours d'une goutte articulaire, et il n'est pas démontré que sa présence soit en rapport avec des crises goutteuses. Garrod, Charcot et d'autres ont cité des cas, dans lesquels le tophus avait précédé les crises de plusieurs années et avait même permis de prédire au porteur leur imminence.

Au contraire *le développement des tophus tendineux et péritendineux s'accompagne, dans la majorité des cas, de réactions fluxionnaires et d'accidents inflammatoires* qui peuvent avoir toute l'acuité de la crise articulaire goutteuse. Au voisinage du coude ou du genou il se produit un épanchement inflammatoire circonscrit, présentant d'emblée ou après deux ou trois jours les signes caractéristiques de la *rougeur, chaleur, tumeur et douleur*. Il évolue absolument comme un abcès microbien ou un phlegmon. Par la ponction, on obtient un liquide trouble et visqueux, de teinte crémeuse ou laiteuse, dans lequel on trouve au microscope des petites aiguilles cristallines et des paillettes plates, mais peu ou pas d'éléments cellulaires. Puis, après quatre à six jours, les symptômes aigus s'atténuent et disparaissent. La tuméfaction, bien que réduite, persiste cependant, nettement perceptible à la palpation. Mais le doigt ne retrouve plus la fluctuation élastique des premiers jours ; il subsiste une tumeur

plus ou moins molle, de 1 à 4 centimètres de diamètre, peu mobile sur les plans profonds. Le tégument sus-jacent glisse sans difficulté. C'est un tophus.

Si, après quelque temps, on palpe à nouveau la région tuméfiée, on peut constater un durcissement du nodule et une surface inégale, parfois une augmentation nette du volume initial ou enfin l'apparition de quelques nouveaux petits nodules en grains de plomb.

Cette augmentation de volume a pu se faire sans douleurs, sans même que le malade ne s'en aperçoive, mais plus souvent elle s'accompagne d'une réaction inflammatoire plus ou moins accusée. Porteur d'un premier nodule qui crée point d'appel pour les suivants, le goutteux est sujet à des tourments fréquents, sinon continuels. Chaque infraction au régime, toutes les fatigues supplémentaires, les efforts d'adaptation par changement de climat ou d'habitudes portent leur contre-coup sur les nodules déjà existants. Ce sont des *douleurs sourdes* et *lancinantes, tenaces* et *difficiles à calmer* par les analgésiques habituels. De temps en temps une *douleur plus aiguë* s'accompagnant d'une réaction inflammatoire plus intense inaugure une *nouvelle crise goutteuse* qui peut, comme la première, se terminer par l'apparition d'un nouveau nodule ou l'accroissement de l'ancien. Finalement la même articulation peut présenter trois ou quatre saillies de volume et consistance inégales et témoigner ainsi de l'opiniâtreté des troubles goutteux en même temps que de la prédisposition locale.

Mais le dépôt tophacé reste rarement limité au voisinage d'une seule articulation. En même temps ou successivement les mêmes troubles apparaissent ailleurs. Le malade finit par avoir des nodules aux mains, coudes, orteils, malléoles, etc. ; les uns sont mobiles et mous ; les autres plus durs et plus solides ; d'autres, fixés sur place, transparaissent avec des reflets irrisés à travers la peau amincie ; certains enfin, ulcérés et fistulisés, laissent échapper une substance crayeuse et blanc-jaunâtre.

Pour être absolument indolore, comme l'est à peu près toujours celle des tophus auriculaires, l'apparition de ces nodules para-articulaires n'est cependant pas toujours accompagnée d'accidents assez aigus pour que l'on puisse leur attribuer le caractère de crises. Pour beaucoup, le développement s'accompagne simplement d'une vague rougeur des téguments et d'une sensation de démangeaison légère, à peine assez forte pour gêner des malades qui n'ont ni le temps ni l'habitude de s'observer soigneusement. Certains tophus surviennent si lentement et progressivement que le porteur ne s'en aperçoit guère plus que de l'apparition du tophus auriculaire. Pour Trousseau, le développement du tophus n'a aucun rapport avec la crise aiguë et s'y oppose même. « C'est dans l'intervalle des crises qu'apparaissent les dépôts tophiques, à condition que celles-ci ne durent pas trop longtemps et ne se succèdent pas trop rapidement. »

Une fois arrivé à un certain volume, le nodule peut s'arrêter dans son évolution ; il peut se résorber ou se vider par fistulisation.

La *résorption* peut se faire d'emblée dès les premiers jours après l'apparition de l'exsudat ou des phénomènes inflammatoires initiaux. On voit alors le petit épanchement péritendineux ou intrabursien se réduire assez rapidement et disparaître purement et simplement. Aussi longtemps qu'ils sont encore mous, les tophus, même anciens, peuvent se résorber. Une fois qu'ils sont durcis et concrétés, la résorption ne se fait plus qu'exceptionnellement. Le nodule reste alors dans le même état ou s'agrandit lentement par intussusception, agglomérant toujours à nouveau, à sa masse, les petits nodules apparus dans le voisinage (Minkowski). Ainsi se développent les masses énormes qui arrivent à déformer complètement les mains ou les pieds de certains malades.

D'autres fois, l'accroissement aboutit à la *perforation spontanée.* Les nodules de petit volume peuvent tomber tout simplement hors de la logette qu'ils s'étaient creusés et laissent à leur suite une petite ulcération torpide ou une cicatrice déprimée dont les contours s'incrustent de sels uratiques crayeux. Dans la plupart des cas, un traumatisme léger crée la rupture de continuité à un endroit où la nécrose des téguments l'avait déjà préparé. On voit alors s'écouler un liquide blanchâtre, laiteux ou crémeux ou une bouillie épaisse, visqueuse et blanc-jaunâtre, avec des reflets nacrés et soyeux et contenant des petits grains crayeux un peu plus solides et un peu plus blanchâtres. Minkowski a vu une fois le liquide d'abord fluide et clair, prendre après quelques heures un aspect laiteux et visqueux par la précipitation des urates qui s'y tenaient d'abord en suspension.

A l'examen microscopique on y trouve de nombreuses *aiguilles* fines correspondant à des petits cristaux lancéolés, pointus au deux bouts et élargis au centre en une base pyramidale, présentant en somme l'aspect de fuseaux cannelés souvent réunis en gerbes ou en disques plats. D'autres cristaux tout à fait différents peuvent s'y trouver mélangés. Ce sont des petites *tablettes plates et très fines* à angles irréguliers et présentant souvent à un de ces angles des crénelures rectangulaires très caractéristiques (Chauffard et Troisier, Chauffard et Wolf).

Si l'on ajoute à cette bouillie un peu d'eau les cristaux restent intacts, tandis qu'ils se dissolvent rapidement si on y mélange une ou deux gouttes de lessive de soude. Si l'on ajoute au résidu de la bouillie évaporée en présence d'acide nitrique une goutte de lessive de soude on obtient la belle coloration caractéristique de la *murexide.* Enfin Chauffard et Grigaut ont pu facilement faire apparaître une *coloration vert-pré* franche en additionnant de l'acide sulfurique concentré à une solution chloroformique acétifiée de la bouillie. C'est ainsi qu'ils ont pu établir que la bouillie des tophus est constituée par le mélange d'une *substance purique,* qui se caractérise nettement comme un *urate,* et d'une *substance lipoïdique,* présentant tous les caractères de la *cholestérine.* Cette constatation de cholestérine au niveau de la bouillie centrale des tophus, vérifiée sur 6 tophus différents, prenait une importance considérable tant pour la pathogénie des nodosités tophiques que pour l'interprétation physiopathologique

de la goutte en général. Déjà, en 1900, Minkowslki avait constaté dans la bouillie d'un vieux tophus, à côté de nombreux cristaux uratiques, d'« *assez nombreux cristaux de cholestérine* ». Cette constatation est d'autant plus intéressante que l'excellent clinicien allemand, frappé par ce fait, en a reproduit une image dans sa remarquable monographie sur la goutte, mais sans comprendre le rapport qu'il pouvait y avoir entre les deux éléments du tophus.

Après l'*ouverture d'un tophus* l'élimination de la bouillie se fait très lentement et peut durer des semaines, des mois et même des années. Les fistules laissent sourdre de temps en temps un liquide blanc crémeux, dans lequel on voit se mélanger aux cristaux que nous avons signalés quelques globules blancs, poly- et mononucléaires, mais toujours en petit nombre. La quantité totale des sels uratiques ainsi éliminés dépasse, d'après Minkowski, de beaucoup la quantité contenue en moyenne dans un tophus et il faut admettre qu'il se fait de temps en temps une sécrétion d'urates dans la cavité du tophus, pour que l'excrétion puisse durer si longtemps sans se tarir. De plus, une fois commencée, l'élimination peut entraîner après le premier nodule tous les autres qui se trouvent au même point et que l'on voit peu à peu apparaître dans le fond de l'ulcération tophique. Une poussée excrétoire suit l'autre jusqu'à ce que toutes les masses crayeuses soient expulsées et l'ulcération complètement nettoyée. A partir de ce moment la plaie se ferme très lentement et, finalement, donne une cicatrice étoilée et fortement déprimée avec un petit orifice fistuleux plus ou moins bien fermé au centre. Celui-ci peut se rouvrir spontanément sans qu'il y ait eu nécessairement de crises aiguës dans l'intervalle. Les anciens auteurs prenaient cette coulée excrétoire pour un symptôme favorable, considérant que la matière peccante y trouvait issue, débarrassait l'organisme et épargnait au porteur de nouvelles crises douloureuses.

On a fait observer depuis longtemps combien *l'infection des tophus* ou leur suppuration était rare, et combien les suppurations qui apparaissent, se tarissent rapidement (John Hunter, James Moore). Minkowski a pu montrer en collaboration avec Bendix que cela ne tenait pas à une action antiseptique des urates ou de l'acide urique. Il croit pouvoir expliquer l'absence de réaction inflammatoire à la diminution de résorption toxique qui se fait dans des cavités tapissées et remplies d'urates. Cependant on peut supposer, avec Chauffard, que la réaction « actuelle » (pH) des humeurs au niveau des tophus est altérée et que le milieu acide est devenu peu favorable à l'innidation des germes.

Cela n'empêche que l'on a vu de vrais *abcès* se former et l'*écoulement de pus* précéder l'excrétion uratique ; dans les cas où l'intervention chirurgicale a été jugée nécessaire, la bouillie qui s'écoule d'abord est mélangée à du pus. Ces cas d'infection secondaire sont tout à fait exceptionnels ; ils peuvent présenter un certain danger, comme l'a montré Lécorché, parce que le pus pénétrant dans l'articulation voisine peut y créer une arthrite suppurée avec perte d'une ou plusieurs phalanges digitales.

Sans l'intervention de phénomènes suppuratifs on a pu constater cependant le *ramollissement de foyers* déjà anciens et durcis quand, au cours d'une nouvelle crise goutteuse, un nouvel épanchement arrive à dissoudre les cristaux déjà antérieurement précipités. Dans ces conditions il a pu arriver que la résorption de l'épanchement récent entraîne en même temps les masses déjà anciennes de sorte que, finalement, le tophus antérieur disparaît avec le nouveau. Ces cas sont cependant exceptionnels et le tophus une fois formé et organisé ne se résorbe plus spontanément. Si les crises sont espacées et si, au cours de celles-ci, de nouveaux nodules ne viennent pas s'ajouter au premier, il n'y a pas lieu d'intervenir. Au contraire si le tophus augmente peu à peu de volume, notamment si ces accroissements s'accompagnent de troubles douloureux et de sensations agaçantes et pénibles au niveau du nodule tophique, on fera bien d'intervenir.

L'incision donne, en général, de mauvais résultats, la plaie ne guérit que lentement et on ne fait, en somme, que créer une fistule artificielle. C'est pourquoi on aura toujours recours à l'*extirpation totale* ou à l'évulsion de la nodosité tophacée. Elle met le malade à l'abri d'une perforation spontanée et lui épargne en même temps les douleurs souvent tenaces que certains tophi péritendineux entraînent à leur suite.

On a pu prétendre que les perles nacrées, blanc-jaunâtre des tophus n'étaient pas caractéristiques de la goutte, qu'elles se retrouvaient dans l'arthritisme en général et notamment dans les cas de rhumatisme chronique. Nous ne pouvons pas ici nous étendre sur le vaste sujet des nodosités rhumatismales : formations osseuses, péri-osseuses, tendineuses, conjonctives, périvasculaires, périnerveuses que l'on peut rencontrer dans tout ce caput mortuum des « affections rhumatismales ou rhumatoïdes ». Leur aspect morphologique, leur allure clinique peuvent présenter certaines analogies qui expliquent le groupe hétérogène dans lequel on les confond encore. Mais l'étude anatomique et histologique de leur structure, la nature chimique de leur constitution permettent de plus en plus d'en séparer des catégories autonomes et parfaitement distinctes et il est à prévoie que l'analyse approfondie arrivera à porter une nouvelle lumière dans cette partie encore bien obscure de la pathologie articulaire et péri-articulaire.

Pour le tophus on peut considérer que ce travail est d'ores et déjà terminé, grâce surtout aux résultats obtenus par Chauffard et ses élèves. La topographie histologique et histochimique, la constitution du tophus et son édification anatomique ont permis non seulement dc leur attribuer une individualité pathologique bien définie, mais encore d'en tirer des conclusions des plus intéressantes quant à la pathogénie des tophus et des accidents goutteux en général.

L'analyse chimique des tophus est déjà bien ancienne puisque, dès la découverte de Wollaston, les chimistes ont eu la curiosité d'analyser le contenu des tophus pour y rechercher l'acide urique. Leurs résultats, obtenus avec des méthodes très imparfaites, ont cependant une valeur d'approximation surtout si l'on se rapporte aux chiffres rectifiés réunis par Epstein dans le tableau suivant et portant sur la substance desséchée :

Dosage de	Laugier	Würzer	Lehmann	Marchand	L'Héritier
	—	—	—	—	—
Urate de soude	25,92	29,7	52,12	34,20	
Urate de potasse	15,73	20,3	1,25	2,12	49
Urate d'ammonium	—	—	—	—	
Carbonate d'ammonium	—	—	—	7,86	
Chlorure de sodium	16,70	18,0	9,48	14,12	—
Phosphate de chaux	—	2,2	4,32	—	42
Substance « animale »	16,70	19,5	28,49	32,53	9
Eau	—	—	—	6,80	
Substances non définies	16,60	10,3	3,98	2,37	—

Dans des dosages plus récents sur des tophus conservés dans l'alcool, Epstein et Sprague ont trouvé :

	Tophus du coup de pied ♂ 42 ans, goutteux depuis 18 ans.	Tophus du gros orteil ♂ 59 ans, goutteux depuis 22 ans
	—	—
Acide urique	59,7	61,27
Substance « animale »	27,88	26,45
Oxyde de sodium	9,3	12,28
Oxyde de potasse	2,95	
Oxyde de calcium	0,17	
Éléments divers :		traces
Fe, Mg, P, S	traces	

Minkowski, dans un cas, a trouvé 49,7 p. 100 d'acide urique dans 2 gr. 70 de bouillie tophique, et la proportion exceptionnelle de 11 p. 100 de chaux.

Ces chiffres sont très intéressants parce qu'ils montrent que les dosages même rudimentaires indiquent *une proportion importante d'acide urique* dans les tophus. Parmi les autres éléments il est une substance que les auteurs désignent sous le nom de « substance animale » ou de « matière animale » et qui a bien pu être, en partie du moins, de la cholestérine indosable encore à cette époque. Si on compare, en effet, ces chiffres avec ceux obtenus par A. Grigaut dans des dosages récents de tophus de différentes régions, on est amené à faire ce rapprochement. C'est ainsi qu'il a trouvé pour 1.000 grammes de substance fraîche :

	Acide urique	Cholestérine
a) tophus de l'index droit ♂ 22 ans, goutteux héréditaire et tuberculeux	2 gr. 90	7 gr. 60
b) ♂ 47 ans, goutteux depuis 6 ans avec crises presque continues :		
1° tophus de l'index droit	63 gr. 40	10 gr. 0
2° tophus du coude droit (très volumineux) :		
α) partie périphérique	92 gr. 70	10 gr. 70
β) partie centrale	72 gr. 50	121 gr. 0
3° tophus du coude gauche	28 gr. 60	15 gr. 30

On remarque immédiatement trois faits en comparant ces chiffres : d'abord *la variabilité des teneurs en acide urique,* ensuite *la similitude des teneurs en cholestérine* pour les *tophus de petite taille* ou de taille moyenne, enfin *la proportion considérable de cholestérine* contenue dans la bouillie centrale du *tophus* le plus *gros.* Ces chiffres expliquent es variations que montrent des dosages dans lesquels le volume

du tophus et la partie sur laquelle a porté le dosage ne sont pas mentionnés. Ils montrent, en outre, que la cholestérine participe pour une part très importante à l'édification du tophus. Cette découverte, nous avons pu la vérifier à nouveau par l'examen histologique de la plupart des tophus sur lesquels avait porté l'analyse chimique.

L'étude anatomo-pathologique des lésions goutteuses a été faite après Garrod et Budd par de nombreux auteurs malgré les difficultés techniques que présente un tissu non seulement anhiste, mais constitué en grande partie par des substances solubles dans les milieux de fixation et d'inclusion. C'est peut-être la négligence de ces facteurs techniques qui explique les résultats minimes obtenus par la plupart des auteurs. Tandis que les altérations anatomiques et histologiques des arthropathies uratiques se trouvent relatées tout au long dans la plupart des traités anglais et allemands de Mac Callum, Aschoff, Ribbert et qu'en France Charcot et Cornil leur ont consacré une description restée classique, les tophus sont soit ignorés, soit tout simplement assimilés aux lésions arthropathiques. L'étude plus minutieuse de ces formations montre cependant qu'elles diffèrent sous beaucoup de rapports de l'incrustation uratique du cartilage articulaire. Celle-ci représente un processus essentiellement chimique au moins dans les premières phases. Avec de l'acide acétique on peut chasser l'acide urique et retrouver intacte en dessous la substance cartilagineuse (Charcot et Cornil). Almagio et Brugsch ont pu reproduire in vitro l'imprégnation uratique du cartilage telle qu'elle se fait chez le vivant. Toutes les lésions secondaires à cette imprégnation ne nous arrêterons pas puisqu'aussi bien elles s'expliquent par les troubles qui en résultent.

Rien de tel au contraire pour les tophus. Le lavage des sels uratiques fait apparaître une substance anhiste, que les auteurs allemands ont considérée simplement comme « nécrotique » et sur l'origine de laquelle ils ont longuement discuté. La coloration met en évidence l'élément cellulaire qui participe à l'édification du tophus et qui se compose de cellules conjonctives de types multiples, interprétées diversement suivant les auteurs et de cellules géantes, au sujet desquelles Sicard et Moutier ont fait, en 1904, une excellente étude.

L'examen histologique du tophus doit être fait tant sur des coupes fraîches (à la *congélation*) que sur des pièces fixées et incluses à la *paraffine*. Les coupes à congélation peuvent être examinées soit non colorées, soit colorées à l'hémalun après séjour dans le bleu de Nil ou dans le rouge de Scharlach, méthodes qui mettent surtout bien en évidence la teneur en lipoïdes et la structure générale des tophus et les rapports topographiques de leurs éléments.

Dans les *coupes à la paraffine* on peut étudier, par les méthodes trichromiques de Masson et par la méthode de van Gieson, les connexions exactes du tissu conjonctif avec les éléments cellulaires et les dépôts cristallins, par la méthode de Mann-Dominici les carac-

tères distinctifs des cellules participant à l'édification de la nodosité. Nous suivrons ici la description que nous avons donnée, avec le professeur Chauffard, de ces nodules tophiques et nous y ajouterons quelques remarques destinées à faire ressortir quelques détails spéciaux qui distinguent parfois les tophus à différents stades.

L'aspect général des coupes est très caractéristique. Des blocs anhistes plus ou moins volumineux et de forme absolument irrégulière sont enchâssés dans des travées conjonctives souvent épaisses et compactes dont le réseau, très irrégulier, sépare le territoire du tophus en petits centres d'importance variable. Ces petits foyers sont entourés d'une grosse coque scléreuse contenant elle-même, par places, des petits amas du genre des foyers centraux.

Sur les coupes non colorées la masse centrale est finement granuleuse avec quelques *cristaux en table* et *avec un angle crénelé,* tandis que la périphérie est constituée presque uniquement par ces *cristaux fusiformes isolés* ou *en gerbes* qui confinent la limite conjonctive des foyers. Par le croisement des nicols au microscope polarisant on obtient une extinction de toute la périphérie avec illumination du centre par l'apparition de nombreux points brillants.

Par la *coloration au Scharlach* on constate une imprégnation très intense du centre qui prend une coloration rouge orangé. La coloration pâlit vers la périphérie qui tranche sur le centre par sa coloration jaune orangé. Le bleu de Nil donne à la masse centrale une coloration rougeâtre, par places rouge carmin, tandis que vers la périphérie la coloration devient de plus en plus violacée et finalement bleu violacée aux confins des bandelettes conjonctives qui restent incolores.

Cet examen confirme donc à nouveau la présence de *corps adipolipoïdiques dans les centres tophiques.* Il montre avant tout, comme l'avaient déjà signalé Minkowski et Krause, qu'il ne s'agit pas du tout de *tissu nécrotique* au centre du tophus, comme l'avaient cru Ebstein, Roberts, Riehl, Benecke et d'autres. La substance finement granuleuse que l'on retrouve au centre des coupes et les « lacunes » qui y restent après fixation et inclusion, correspondent bien à des corps adipolipoïdiques. La théorie de Roberts, Riehl, etc., qui admettent une nécrose secondaire au centre de la masse tophique est de même rendue peu vraisemblable, d'autant plus que l'on n'a jamais pu trouver de tissu mortifié ou de débris tissulaires même dans les foyers récents (Minkowski). Les opinions d'Ebstein qui avait cru à la nécessité d'une nécrose préalable au dépôt d'urates, et à la progression de la nécrose entraînant à sa suite de nouvelles appositions uratiques, sont infirmées du fait que la zone de séparation entre le tophus et le tissu sain n'est pas une zone nécrotique, mais au contraire une zone de cristaux uratiques et de grandes cellules. Les constatations que nous avons pu faire permettent enfin de démontrer que les résultats expérimentaux obtenus par certains auteurs et comportant des foyers de nécrose ne sont pas absolument comparables au tophus goutteux de l'homme.

A l'examen, sur des coupes à la paraffine, on se rend compte que *tous les tophus sont bâtis suivant le même principe.* Ils comportent une grande quantité de petits foyers tophiques séparés par des bandes conjonctives épaisses, très peu infiltrées d'éléments cellulaires et orientés d'une façon à peu près circulaire autour d'un grand foyer central.

Tous ces foyers ont le même aspect. Ils présentent au centre une masse finement grumeleuse, composée de petites granulations plus ou moins arrondies avec quelques rares éléments figurés, globules rouges ou gros mononucléaires ; les *cristaux de cholestérine* sont dissous au cours de l'inclusion. Tout autour de ce magma central on trouve les *cristaux fins en aiguille* que nous avons déjà caractérisés précédemment. Ils sont soit isolés et présentent alors une teinte blanchâtre, soit réunis en disques, en touffes ou en gerbes et sont alors de teinte un peu plus foncée. Tout autour de ces cristaux et particulièrement au voisinage des amas en touffes ou en disques, on voit de nombreuses *cellules géantes* dont beaucoup s'agglutinent aux cristaux et même les enveloppent complètement. Leur protoplasme est très coloré, souvent nettement amphophile et les noyaux, au nombre de 6 à 20, sont plus souvent groupés en fer à cheval que disposés librement au sein du cytoplasme. Elles forment le plus souvent la limite la plus avancée des formations conjonctives à la périphérie de la bouillie tophique et dans certains foyers, elles sont si serrées qu'elles semblent former une sorte de revêtement interne du petit kyste tophacé. En d'autres endroits, elles sont plus espacées et permettent au tissu conjonctif de confiner par places directement à la masse centrale. Dans ces cas, on peut voir des fibrilles conjonctives jeunes et grêles en continuité directe avec les aiguilles uratiques qui semblent y être appendues, tandis qu'en d'autres endroits le tissu conjonctif de revêtement s'effiloche en un fin chevelu dans la masse granuleuse centrale, faisant penser à un semblant « d'élimination » des substances du tophus par le tissu conjonctif lui-même. Enfin, il est intéressant de noter l'absence d'infiltration cellulaire, le manque de délimitation leucocytaire, ici comme partout ailleurs.

Cette limite conjonctive ou giganto-cellulaire est doublée extérieurement par une bande cellulaire constituée par des fibroblastes jeunes, du type fuso-cellulaire, dont un petit nombre a subi la métaplasie lymphoïde et se présente sous l'aspect de moyens et de gros mononucléaires.

Mais cet amas cellulaire peu dense et peu étendu se continue bientôt en un tissu conjonctif, d'abord finement fibrillaire, puis à lamelles de plus en plus épaisses et denses finissant par fusionner avec la coque scléreuse générale du tophus.

A part ces foyers cholestérino-uratiques dont la constitution nous a servi de description type, il existe un certain nombre de foyers plus petits à peine visibles à l'œil nu, disséminés dans les parties les plus périphériques du tophus et caractérisés par l'absence d'un centre anhiste, granuleux et lipoïdique. Ces petits foyers adventices

sont constitués en général par de petits amas de cellules géantes contenant pour la plupart des petits disques de cristaux uratiques. A leur voisinage, on trouve de petits nodules d'infil ration formés par de rares fibroblastes avec de nombreux mononucléaires gros et moyens, des *plasmocytes* en nombre variable et parfois quelques *polynucléaires.* Parmi ceux-ci, un certain nombre présente de volumineuses *granulations éosinophiles* groupées autour d'un noyau fortement lobé.

Des capillaires distendus et congestionnés en nombre variable viennent souligner le caractère fluxionnaire de ces petits amas secondaires.

En résumé, les foyers tophiques présentent les caractères suivants :

Un centre anhiste composé d'une masse adipolipoïdique entourée de cristaux uratiques en aiguilles ;

Une réaction giganto-cellulaire intense, immédiate et constante ;

Une limite conjonctive fibrillaire ou fibroblastique doublante ;

Une absence presque complète d'éléments « inflammatoires » leucocytaires ou vasculaires.

Ce n'est que dans les petits foyers de constitution peut-être plus récente que l'on retrouve une allure plus aiguë et plus fluxionnaire du processus réactionnel avec de petits amas de mononucléaires, l'apparition de quelques capillaires congestionnés et l'absence d'un centre lipoïdique.

De l'examen histologique des tophus goutteux ressortent, comme nous l'avons fait remarquer avec le professeur Chauffard, deux caractères négatifs : l'*absence* de réaction inflammatoire aiguë et l'*absence* de nécrose.

L'absence de nécrose ruine définitivement la théorie d'Ebstein ; « le tophus paraît être faiblement irritant pour le tissu ambiant, mais n'est pas plus le résultat d'une nécrose qu'il ne peut la provoquer » (Chauffard et Wolf).

L'absence de réaction inflammatoire aiguë confirme la vieille expérience clinique de l'absence d'infection ou de suppuration au niveau des tophus et montre qu'il est malaisé de comparer au tophus paucicellulaire les nodules uratiques obtenus expérimentalement par l'injection de solutions d'urates et toujours violemment inflammatoires.

Quant aux constituants habituels des nodosités tophiques leur proportion varie légèrement suivant l'âge des nodules, mais les mêmes constantes s'y retrouvent toujours.

Les foyers plus petits et *plus jeunes* paraissent nettement délimités vis-à-vis du tissu conjonctif environnant dont quelques fibrilles baignent dans la masse centrale, par la couronne des cristaux uratiques doublée des cellules géantes nombreuses, des mononucléaires

et lymphocytes histioïdes, des plasmocytes et des polynucléaires neutro- et éosinophiles.

Parfois le centre cholestérinique peut manquer complètement, et les cristaux d'urates ne se trouvent en aiguilles ou gerbes qu'à l'intérieur des cellules géantes qui occupent le centre du nodule.

Les foyers plus anciens présentent une délimitation fibrillaire plus marquée et une disposition concentrique des urates autour de la cholestérine ; la pallissade gigantocellulaire contient encore des mononucléaires et de rares polynucléaires, surtout éosinophiles.

Les vieux foyers ont une disposition semblable, mais le tissu conjonctif environnant est plus épais, lamellaire et fibreux, formant une véritable capsule autour du tophus. Là, comme ailleurs, mais d'une façon plus nette, l'apposition constante de nouveaux petits nodules uratiques, réalise l'image caractéristique des alvéoles irrégulières d'un nid d'abeilles.

Nulle part les réactions diapédétiques et vasculaires hyperémiques n'interviennent dans la genèse du tophus. *A l'opposé du caractère réactionnel inflammatoire antixénique des nodules expérimentaux, le tophus humain a bien plus un caractère résorptif, à cellules réticuloendothéliales en majeure partie.*

Les constatations histologiques que nous avons pu faire concordent dans leurs grandes lignes avec les constatations premières de Garrod et Budd, avec celles de Riehl , de Minkowski, de Sicard et Moutier, mais il convient d'ajouter aux descriptions histologiques et histochimiques de ces auteurs un élément constituant presque constant, qui semble avoir été ignoré jusqu'à présent, la *cellule réticulo-endothéliale,* et un élément histo-chimique presque aussi constant, la *cholestérine.* On la retrouve à peu près toujours dans les tophus et sa présence, en regard de la *cholestérinémie habituelle des goutteux,* n'est dans le cas particulier que la confirmation d'une loi plus générale, *la loi des dépôts cholestériniques locaux,* énoncée par A. Chauffard dès 1911 et qui peut se formuler ainsi : *toute hypercholestérinémie chronique tend à provoquer des dépôts locaux de cholestérine dont le siège varie suivant la nature de la maladie.*

Nous aurons encore à envisager rapidement comment on peut se représenter la formation locale d'un tophus par rapport au syndrome humoral de la goutte et reviendrons à ce propos sur les dosages sanguins. Qu'il nous suffise, pour l'instant, d'insister sur ces quelques points pour montrer que les résultats expérimentaux ne sont pas assimilables à ces constatations.

Les recherches expérimentales les plus importantes ont été faites chez le cobaye ou le lapin par Freudweiler, His jun., Pfeiffer, Roberts, Ebstein. Certaines expériences faites par Zalewski, Galvani, Colasanti, Lichatscheff, v. Kossa chez les oiseaux ont, à notre avis, peu de valeur, parce que le métabolisme de ces animaux ne permet pas de faire des conclusions par analogie chez l'homme.

Freudweiler a fait des injections sous-cutanées de *bi-urate de soude,* en solution aqueuse ou huileuse, et a obtenu des nodules in-

flammatoires qu'il a étudiés en série depuis la première heure jusqu'au soixantième jour. Les foyers composés d'un mélange de nécrose anhiste, infiltration diapédétique (polynucléaires) et métaplasique (mononucléaires, cellules géantes) intense et de cristaux en aiguilles ou en gerbes contenant une forte proportion de sels calcaires finissent par se résorber régulièrement après deux ou trois mois. Les nodules obtenus ne sont ni cliniquement, ni anatomiquement superposables aux nodules de la goutte humaine, et les figures jointes par l'auteur diffèrent en plusieurs points de celles des tophus chez l'homme. Tout au plus peut-on admettre que certains tophus atypiques de l'homme, présentent au début une telle abondance et un tel polymorphisme de cellules inflammatoires avec présence de cristaux ou grains uratiques uniquement dans les cellules. Dans les stades ultérieurs les phénomènes histopathologiques diffèrent nettement, parce que l'élément inflammatoire antixénique est bien moins marqué chez l'homme.

Freudweiler a cru pouvoir conclure de ses expériences que les urates agissaient plus par la diffusion chimique que par leur caractère de corps étrangers. Mais l'abondance et la persistance des cellules inflammatoires chez l'animal fait penser que les phénomènes de résorption ne sont pas les mêmes dans les deux cas. (L'auteur s'est servi de bi-urates de soude, tandis que chez l'homme il s'agit à peu près toujours de monourates). L'intensité de la réaction comporte forcément l'intensité de résorption et celle-ci ne s'arrête chez l'animal qu'une fois complète.

Les expériences de His junior, de Ebstein, de Roberts, de Pfeiffer ont recherché principalement le rôle de la nécrose dans l'édification du tophus, mais n'ont pas abouti à des résultats nous intéressant ici.

Tout ce que l'on peut dire actuellement, c'est que les urates ont tendance à se précipiter sous une forme amorphe ou cristalline, au voisinage des tissus cartilagineux, articulaires ou auriculaires, en entraînant avec eux, conformément à la loi des dépôts locaux, de la cholestérine en proportion variable. La petite collection ainsi créée subit, une fois abandonnée à celle-même après sédation des réactions inflammatoires, des modifications secondaires. La cholestérine s'accumule au centre et refoule vers la périphérie les urates qui se cristallisent sous forme d'aiguilles bipyramidales restant isolées ou s'accolant en gerbes et en touffes.

Ce que nous savons des rapports réciproques des colloïdes et des cristalloïdes dans les mélanges complexes nous permet de comprendre ces regroupements. Dans un liquide qui contient à la fois des colloïdes en suspension, surtout figurés comme la cholestérine, et des cristalloïdes en solution, les cristalloïdes tendent à être absorbés par les colloïdes, à se concentrer autour d'eux, à se précipiter à leur contact, et, par contre, la précipitation des colloïdes diminue le taux de solubilité des cristaux. C'est bien un processus de ce genre qui paraît entrer en jeu dans la constitution du tophus goutteux (Chauffard et Wolf).

Le nodule ainsi créé déclanche dans le tissu conjonctif de voisinage des réactions extrêmement lentes et torpides. On voit proliférer

les éléments fibroblastiques et surtout *réticulo-endothéliaux*. Certains se multiplient simplement, d'autres subissent une métaplasie lymphoïde ou plasmoïde, d'autres enfin s'hypertrophient jusqu'à devenir cellules géantes. Etant donné l'abondance des cristaux périphériques pratiquement presque insolubles, agissant donc presque uniquement par leur qualité corpusculaire, la forme cellulaire prédominante à ce stade est la cellule géante. Toutes les autres cellules : gros et petits mononucléaires, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles sont rares. Elles ne deviennent plus nombreuses que dans les cas où l'acide urique se présente sous une forme spéciale, surtout plus diffusible ou soluble. C'est le cas dans les premiers jours de la formation du tophus et dans les expériences sur l'animal telles que nous les avons relatées.

Mais, du même instant, la région atteinte a subi une *sensibilisation* aux produits du tophus, peut-être par les *phagocytes* qui la traversent pour transporter des débris uratiques vers les ganglions régionaux. Cette sensibilisation prédestine le même endroit à de nouveaux épanchements urato-cholestériniques, souvent minimes. L'ensemble de ces accidents aboutit au gros tophus avec sa masse centrale et ses foyers adventices en nid d'abeilles.

La présence d'une nodosité tophique qui s'accroît lentement entraîne à la longue des *modifications du tissu conjonctif du type fibreux*. Après la poussée granulomateuse centripète qui se poursuit au voisinage immédiat de la concrétion tophique et dont l'élément cellulaire réticuloendothélial est le principal agent, la réorganisation périphérique s'installe à l'aide surtout de transformations de la substance intermédiaire et intercellulaire. Les fibrilles s'épaississent, les bandelettes conjonctives se condensent en lamelles de plus en plus homogènes et denses, et le tophus finit par s'entourer d'une véritable capsule ; c'est là un des termes les plus fréquents de son évolution.

Parfois cependant l'exiguïté de l'épanchement primitif permet aux cellules envahissantes de le résorber complètement, mais seulement avant la précipitation cristalline. Plus souvent la succession trop rapide de dépôts tophiques nouveaux empêche la réaction conjonctive de s'établir définitivement, le foyer augmente, gagne la surface cutanée et finit par la perforer. C'est alors que s'installent les ulcérations tophiques et les fistules crayeuses.

Il nous reste à envisager rapidement quelle est *la cause de la précipitation intratissulaire* d'acide urique et de cholestérine. Cette question touche au *problème physiopathologique de la goutte* qui n'entre pas dans le cadre de cette étude, nous la résumerons donc très rapidement.

Pour qu'il y ait *précipitation locale d'acide urique* sous une certaine influence au niveau d'un certain tissu, il faut avant tout la *présence, dans le sang, d'acide urique*. Celui-ci est considéré actuellement comme produit terminal du métabolisme nucléinique chez l'homme. Les acides nucléiques qui composent en partie les noyaux des cellules sont dégradés progressivement par une *nucléase* en bases puriques, par une *désamidase* en xanthine et hypoxanthine, par une *oxydase* en acide urique. Celui-ci subit parfois l'action d'*un ferment uricolytique* qui le transforme en allantoïne, d'où il est facilement dédoublée en urée. Tous ces ferments ont été trouvés dans différents organes, notamment le foie, le rein et le muscle. Rien ne dit cependant qu'ils agissent de même in vivo que in vitro.

Chez le goutteux, depuis les recherches de Garrod jusqu'à celles de Chauffard et ses élèves, de Magnus-Lévy, de Brugsch et Schittenhelm et d'autres, il a été établi que l'*acide urique se trouve en excès dans le sang.*

Comme on trouve chez eux en même temps *dans les urines une diminution de l'élimination* de l'acide urique exogène (de la nourriture) et endogène (du métabolisme propre), une diminution et souvent un retard de l'élimination des bases puriques ou de l'acide urique ingérés ou injectés dans le sang, on a attribué avec Garrod l'excès d'acide urique à un défaut de l'élimination rénale. En effet, Chauffard a pu montrer que l'*hyperuricémie* est un des *tests* les plus précoces *de certaines insuffisances rénales*, mais l'absence habituelle de crises ou d'accidents goutteux dans les néphrites avec forte uricémie montre l'insuffisance de la théorie rénale.

L'excès constant de cholestérine dans le sang des goutteux et sa présence habituelle dans les tophus ont permis à Chauffard de prouver cliniquement et expérimentalement avec Brodin et Grigaut le *rôle* important *du foie* dans le métabolisme des bases puriques. Cette constatation s'ajoutant aux résultats obtenus par Abderhalden, London, Schittenhelm chez des chiens ayant subi l'opération de la fistule d'Eck confirme les prévisions déjà anciennes de Scudamore et Garrod et les recherches cliniques de Murchison sur le rôle du foie dans la goutte.

Il existe donc dans la goutte en même temps un *trouble de l'élaboration* de l'acide urique (au niveau du foie) et un *trouble* de son *élimination* (au niveau du rein).

Quant à l'*état de l'acide urique dans le sang*, on n'en sait encore rien de précis à l'heure actuelle. Les travaux des Benedikt, Tannhauser, Bloch, Harpuder, Guillaumin, M. Labbé font supposer qu'il s'y trouve sous une forme libre, peut-être saline, et sous une forme combinée. Il est impossible de dire, à l'heure actuelle, lequel est celui des deux qui augmente dans la goutte. On ne peut pas non plus établir, si effectivement des deux isomères de l'acide urique la forme soluble s'y trouve en quantité moindre que la forme insoluble,)

forme soluble ou *lactame*	forme insoluble ou *lactime*
HN—CO | | OC C—NH╲ | ‖ >CO HN—C—NH╱	N=C | | HOC C—NH╲ ‖ ‖ > C—OH N—C — N╱

comme Gudzent croit l'avoir établi.

Le caractère violent, en décharge, de l'accès de goutte, a fait penser qu'on pouvait le rapporcher des chocs qu'on observe par ailleurs en clinique. Le professeur Chauffard a émis l'hypothèse que la surcharge urique met le goutteux en état d'équilibre humoral instable. Comme il est par ailleurs sensibilisé à de nombreuses causes pathogènes souvent d'importance minime, la rupture d'équilibre peut se faire très facilement ; sa *traduction clinique* est l'*accès de goutte*, sa *traduction anatomique* la *floculation locale d'urates* au niveau d'un tissu prédisposé.

Par analogie avec les phénomènes de colloïdoclasie en général, et notamment, avec les crises du système nerveux végétatif qui sont à leur base, on peut admettre que les manifestations cliniques de l'accès de goutte sont postérieures aux *troubles de déséquilibre vagosympathique* qui les accompagnent. Cette supposition ne fait cependant que reculer le problème de l'accès de goutte sans le résoudre encore complètement.

La *fixation de l'acide urique* sur les tissus cartilagineux peut s'expliquer par les *affinités histochimiques* de ces tissus pour l'acide urique telles qu'elles ressortent des expériences d'Almagia, de Brugsch et Citron. La cause exacte de ce chimiotropisme nous échappe encore. On peut supposer que la *mucoïne*, qui est à la base des substances constitutives du cartilage et que l'on retrouve dans la plupart des tissus conjonctifs péri-articulaires (tendons, périoste tendineux,

bourses, tissu synovial), représente le support physicochimique de ce *tropisme*, comme elle le représente, ainsi que nous l'avons démontré dans notre thèse, pour le çalcium dans l'*ossification*. Les analogies entre les processus de fixation calcique et ceux de fixation urique sont nombreux et Lancereaux a déjà rapproché la goutte de la calcicose. Dans un cas comme dans l'autre, la fixation première se fait sur le mode colloïdal et, secondairement, des phénomènes de résorption gigantocellulaire interviennent.

Mais pour le métabolisme des sels calcaires, la *solubilisation* secondaire (Hofmeister) intervient d'une façon très efficace. Pour le métabolisme des sels uriques, le rôle exact de la cholestérine est encore à déterminer ; il semble en tous cas qu'une fois cristallisés, ils ne sont plus dissous. Les troubles de l'uricémie et les accidents de la goutte tiennent en partie à l'absence de substances solubilisantes et diurétiques de l'acide urique ; nous avons pu en faire un commencement de démonstration en collaboration avec le professeur L. Ambard.

Quelles sont exactement ces substances et dans quel viscère ou tissu se forment-elles ? Seules des recherches de l'avenir pourront nous l'apprendre.

III. ÉTUDE DU MÉTABOLISME DU GLYCOSE DANS L'ORGANISME

La très grande variété des problèmes que suscite l'étude du métabolisme des hydrates de carbone et de ses troubles a été enrichie et élargie par l'introduction de l'insuline et les résultats de son application en clinique.

Nos travaux se rapportent à quelques-uns de ces problèmes ; ils visent notamment certaines formes d'évolution du diabète traité par l'insuline ou par la synthaline, l'évolution du coma diabétique traité par l'insuline, l'utilisation de l'insuline en dehors du diabète, la valeur de son succédané, la synthaline, dont la possibilité d'administration par voie buccale paraissait promettre de nouveaux succès thérapeutiques dans le diabète, enfin les fondements de la théorie de la glycémine de Lœwi.

1° CRISES D'HYPOGLYCÉMIE A RÉPÉTITION DANS UN CAS DE DIABÈTE TRAITÉ PAR L'INSULINE

DIABÈTE AVEC CRISES D'HYPOGLYCÉMIE A RÉPÉTITION

L'histoire de ce malade, ancien diabétique traité pendant plusieurs années par l'insuline, compte quatre périodes:

Première période. — Glycémie élevée (4 gr. 28) et glycosurie marquée (60 grammes). Nécessité d'utiliser l'insuline à la dose de 240 unités par jour pour faire disparaître la glycosurie et obtenir que la glycémie tombe à 2 gr. 80 et 2 gr. 50.

Deuxième période. — Possibilité de maintenir ces résultats avec des doses d'insuline décroissantes jusqu'à 180 unités. Bon état général ; légère acétonurie intermittente. Au-dessous de 180 unités la glycémie s'élève. Les choses restent ainsi stabilisées durant sept mois environ.

Troisième période. — Crises réitérées d'hypoglycémie (0,47 le 13 mars, 0,46 le 15 mars). Difficulté de trouver la dose d'insuline et le régime aptes à empêcher ces crises sans que la glycémie et la glycosurie s'élèvent. Nécessité de tâtonnements successifs, sans cesse remis en œuvre par des accidents hypoglycémiques imprévus ou de fortes poussées de glycémie. Abaissement de la réserve alcaline pendant les crises à 50 et 40.

Quatrième période. — Nouvelle stabilisation obtenue avec un régime approprié et 80, puis 100 unités d'insuline. Glycémie de 2 à 3 grammes. Bon état général comme dans la deuxième période. Les accidents d'hypoglycémie s'arrêtent assez longtemps. Mais ils reprennent et obligent à diminuer de nouveau l'insuline à 80, puis 60 unités. Peu à peu le malade arrive cependant à tolérer 80 unités avec fort peu d'accidents, une glycémie stationnaire, une glycosurie et une acétonurie légères et intermittentes.

Rapprochée de faits analogues, notre observation met en relief quelques détails importants.

Les accidents d'hypoglycémie se manifestent en général, comme ici, chez d'anciens diabétiques, qui pendant longtemps ont supporté sans encombre des doses assez élevées d'insuline. Ces doses se montrent à un certain moment trop fortes, et tout naturellement l'hypoglycémie s'ensuit.

Lorsque éclate la crise, de faibles quantités de sucre suffisent à la conjurer. Mais diverses observations montrent que cette règle n'est pas absolue. Dans celles de Rijtma de grandes doses de glucose eurent seules raison des accidents. En tout cas chez notre malade nous avons vu une crise d'hypoglycémie céder à l'injection de seulement 0 gr. 94 de glucose dans les veines.

Les attaques se produisent inopinément, sans que rien ne les fasse prévoir. Notre malade se trouvait stabilisé depuis plusieurs mois à une glycémie maintenue entre 2 gr. 50 et 3 grammes grâce à 180 unités quotidiennes d'insuline et sa santé générale donnait toute satisfaction lorsque, tout à coup, il a eu des phénomènes hypoglycémiques. A vrai dire, les grandes crises par lesquelles s'est manifestée la déficience de sucre semblent avoir été précédées de petits accès très courts, ayant passé inaperçus et révélés après coup par l'interrogatoire. Mais cette remarque n'enlève rien à l'imprévu des accidents. E. Labbé signale bien cet ordre de choses ; sans raison connue un diabétique présente des réactions hypoglycémiques à la suite de doses auxquelles il était dès longtemps accoutumé, et cela sans changement dans le régime, les fonc ions digestives, le genre de vie.

Les crises d'hypoglycémie peuvent se distinguer en grandes et en petites crises chez notre sujet.

Les grandes crises revêtaient l'allure de l'épilepsie à type maniaque, avec coma consécutif. Les caractères de l'épilepsie étaient des plus nets : brusquerie, inconscience, amnésie. Subitement éclatait

une agitation incohérente, en tous points comparable à celle de la manie ordinaire, avec parfois cris, interjections ou mots jetés sans ordre ni sens. Au bout de quelque temps le tout s'apaisait de soi-même, et le malade tombait dans un coma dont il se relevait très fatigué et amnésique. A noter les abondantes sueurs et la salivation accompagnant ce coma ; pendant l'accès par contre aucune salivation.

Un détail, essentiel d'ailleurs, spécifiait la nature comitiale de la crise. Le malade avait l'œil hagard et perdu qui traduit avec tant d'expression l'inconscience de l'épilepsie ; le contraste était frappant avec l'œil vif, brillant et allumé du maniaque ordinaire. Pour le diagnostic différentiel il y a là un symptôme clinique de premier ordre.

Ces crises sont comparables à celles d'un malade de Baudouin, qui parle fort justement en l'espèce d'équivalent mental de l'épilepsie.

Les petites crises se réduisaient à un état confusionnel avec un éger degré d'agitation et quelques propos incohérents. On y retrouvait le cachet d'inconscience et d'absence si particulier aux comitiaux. A sa suite amnésie non moins caractéristique. Le processus était à coup sûr le même que dans les crises précédentes. Seule intervenait une question de degré.

Indiquons enfin que jamais nous n'avons relevé la sensation de faim à la suite de ces diverses crises. Il y avait même plutôt répulsion pour les aliments.

La pathogénie des accidents est difficile à élucider. L'idée d'un titrage irrégulier de l'insuline est toujours à envisager; dans notre fait les accidents hypoglycémiques se sont répétés avec une telle fréquence que l'éventualité est invraisemblable. De plus, ils se sont produits avec des insulines de marques différentes.

On peut aussi se demander s'il n'existe pas un trouble dans l'absorption du médicament. A force d'être piqués, les bras de notre malade s'étaient indurés, témoignant que le tissu conjonctif avait réagi par un début de sclérose vis-à-vis de l'insuline. On est bien obligé, dès lors, de ne pas rejeter d'emblée une irrégularité d'absorption, sans bien entendu l'affirmer.

Cependant, même dans ces conditions, il serait impossible de ne pas mettre en ligne une modification fonctionnelle des îlots pancréatiques. Il semble, en effet, que l'hypoglycémie relève d'une amélioration du trouble du métabolisme des hydrates de carbone et d'une élévation de leur tolérance. C'est l'interprétation d'ordinaire acceptée. De pareils faits ont même servi à défendre la notion que l'insuline est capable, dans une certaine mesure tout au moins, de regénérer les îlots de Langerhans et de guérir le diabète.

Sans formuler une pareille affirmation, nous devons reconnaître qu'en dehors de ses accidents hypoglycémiques, notre diabétique jouit d'un excellent état général et qu'il mène une existence ne différant que peu de la normale. En faveur de l'élévation de la tolérance, on a le droit d'arguer qu'une glycémie ayant nécessité pendant long-

temps 180 unités d'insuline pour se maintenir entre 2 gr. 50 et 3 gr. y est parvenue plus tard avec seulement 80 unités. On a le droit d'arguer aussi que la glycosurie, qui n'a pu être supprimée au début que par 240 unités, puis par 180, l'a été du 17 mars au 2 avril par seulement 40 à 80 unités ; sa réapparition ultérieure a coïncidé avec l'ingestion de pain.

Les Américains d'une part, M. Labbé, Guy Laroche de l'autre, insistent sur l'absence de parallélisme précis entre l'apparition des manifestations hypoglycémiques et les taux de glycémie, ceux-ci se montrant variables selon les sujets. Le dernier auteur considère même que ces taux glycémiques diffèrent chez un même sujet. Dans notre cas, nous avons obtenu des chiffres remarquablement concordants chaque fois que nous avons pu doser la glycémie : le 13 mars 0 gr. 47 ; le 15 mars, 0 gr. 46 ; le 12 septembre, 0 gr. 45.

Nous n'avons, par contre, pas trouvé de rapport déterminé entre la quantité d'insuline injectée et les crises hypoglycémiques. Même constatation a déjà été faite. Gunnar Rosendahl a noté des attaques d'hypoglycémie après huit jours d'insuline et malgré sa suppression, contemporaines d'un régime suffisamment riche en hydrates de carbone.

Toutes ces questions, d'un intérêt pratique évident, ont été discutées de fort près par Henry J. John. Expérimentant chez l'animal, cet auteur a vu l'hypoglycémie apparaître à 0 gr. 45 de sucre par litre, caractérisée par de l'hyperexcitabilité allant jusqu'aux convulsions et pouvant aboutir à un coma mortel. Chez l'homme, impossible de fixer un taux régulier. Bien plus, une grande dose d'insuline peut ne pas produire de réactions chez lui, alors qu'une petite provoque une réaction grave. La clinique ne confirme pas qu'une glycémie assez basse soit une contre-indication à une forte dose d'insuline. Et, ajoute l'auteur, des réactions à type d'hypoglycémie peuvent s'accompagner d'hyperglycémie Harrop, d'après M. Labbé, a fait des constatations analogues. Dans 33 p. 100 des cas envisagés d'autre part par Henry J. John, ces réactions se sont manifestées sans hypoglycémie. Il conclut que les dosages sanguins n'ont pas qualité pour servir de critérium aux réactions de l'insuline. En quoi du reste, comme il le remarque, il se met en opposition avec l'école de Toronto. Mais d'autres exceptions aux règles que cette dernière a rendues classiques ont été observées (Campbell), assez importantes pour justifier de nouvelles recherches.

Un dernier point nous a frappé : la rapidité avec laquelle se modifient les chiffres de la glycémie. On a l'impression d'une sorte d'instabilité du taux de la glycémie, qui paraît intervenir dans la fréquence des crises et leur rapidité d'apparition ; on dirait même qu'elle intervient dans leur disparition spontanée, car nombreuses ont été les petites crises de notre patient qui ont cédé d'elles-mêmes, sans ingestion de sucre.

Il se dégage cliniquement que le syndrome d'hypoglycémie à répétition appartient à certains diabétiques. L'évolution habituelle du diabète traité suivant les règles ordinaires n'offre rien de sem-

blable. Que des crises épisodiques soient sous la dépendance d'erreurs thérapeutiques, cela va de soi. Mais que des crises, petites ou grandes, se reproduisent avec une fréquence insolite chez des gens jusque-là équilibrés dans leur glycémie et leur glycosurie, il y a là une particularité d'autant plus singulière qu'elle ne se retrouve pas chez les autres individus soumis à des conditions identiques. Elle s'apparente avec les différences personnelles de susceptibilité vis-à-vis de l'insuline et de la diminution du sucre souvent signalées, dont les raisons nous échappent.

2° ÉVOLUTION DU COMA DIABÉTIQUE TRAITÉ PAR L'INSULINE

a) IMPORTANCE DU DOSAGE DE L'URÉE SANGUINE DANS LE COMA DIABÉTIQUE; LA MORT PAR COMA URÉMIQUE

L'observation suivante est un exemple particulièrement démonstratif des troubles rénaux qui peuvent survenir au cours du coma diabétique.

Une femme de vingt ans, qui semble avoir présenté depuis quelque temps de la polyphagie, de la polydipsie et de la polyurie, se trouva brusquement mal le 22 octobre dernier et perdit connaissance ; elle aurait souffert à ce moment de douleurs abdominales. Elle est amenée à l'hôpital durant la nuit, subcomateuse et apyrétique. La respiration type Kussmaul est si nette que l'on pense d'emblée au diagnostic de coma diabétique, confirmé par une certaine odeur de pomme de reinette de l'haleine et par une forte glycosurie. Abolition des réflexes rotuliens ; réflexe contra-latéral vif au pincement de chaque cuisse ; réflexe cutané plantaire indifférent des deux côtés. Facies pâles ; pupilles réagissant bien ; pas de signes méningés.

Injection immédiate de 120 unités d'endopancrine.

Le lendemain, 23 octobre, la malade témoigne de quelque lucidité et se plaint d'une violente céphalée ; la respiration de Kussmaul est moins pure, l'odeur d'acétone assez prononcée. Peu de signes objectifs, sécheresse de la langue et des lèvres, douleur à la palpation des deux flancs, bruits du cœur sourds mais réguliers, tension 100-50 au R. R., même état des réflexes que la veille avec cette nuance qu'un Babinski s'ébauche à gauche, écoulement vaginal jaune sale avec culture pure de diplocoques à Gram négatif, rétention d'urine.

Le sondage de la vessie ne ramène que 200 c.c. environ d'urines troubles, albumineuses, avec dans le dépôt des cylindres épithéliaux, granuleux et graisseux, des leucocytes et des cellules épithéliales.

Cette *urine* contient :

Sucre	2 gr. 20 par litre.
Acétone	0 gr. 502 —
Acide β oxybutyrique	Présence.

Le *sang* renferme :

Sucre	5 gr. 30 par litre.
Urée	1 gr. » —
Acide urique	0 gr. 031 —
Hématies	5.000.000 par millimètre cube.
Leucocytes	18.000 —
Hémoglobine	75 p. 100 —

On injecte à 9 heures 100 unités d'endopancrine, à 12 heures 40 unités.

24 octobre. Toujours mauvais état général. Le pouls est plus petit et faiblement frappé ; il bat à 120.

Le volume des *urines*, encore en rétention, ne dépasse pas 100 c.c. depuis la veille. On y relève les modifications suivantes

Sucre	o
Acétone	Traces.
Acide β oxybutyrique	Traces.
Albumine	En augmentation.
Dépot	Comme plus haut.

De son côté le *sang* donne :

Sucre	1 gr. 20 par litre.
Urée	1 gr. 33 —

On a injecté du 23 à 17 heures jusqu'au 24 à 16 heures 40 unités d'insuline d'heure en heure, de façon pour ainsi dire régulière, soit en tout 420 unités.

L'état général baisse de plus en plus. La tension artérielle descend à 55-30. L'anurie s'accuse et tend à devenir complète.

Le mari de la malade exige que sa femme soit ramenée chez elle dans la soirée. La mort survient quelques heures après le départ de l'hôpital.

En résumé : coma diabétique où le traitement insulinique a fait baisser la glycémie de 5 gr. 30 à 1 gr. 20, a fait disparaître la glycosurie, a fortement diminué l'acidose. Mais, en même temps, oligurie progressive avec albuminurie qui s'accroît, avec nombreux cylindres dans le dépôt, avec urée sanguine s'élevant à 1 gramme et 1 gr. 33. L'état général est de plus en plus touché ; la malade succombe au milieu de manifestations rénales à marche rapide, contrastant avec l'amélioration des symptômes diabétiques. Sa mort est due en réalité à une néphrite aiguë, oligurique et azotémique.

L'idée qu'il pourrait s'agir d'une azotémie agonique banale ou d'une azotémie par simple oligurie pourrait être soulevée, si la présence d'albuminurie et de cylindrurie n'apportait sa signature à la notion de participation rénale.

Ce n'est pas d'hier, du reste, que cette dernière a été l'objet, chez les diabétiques, de discussions et de recherches multiples.

De même est-il habituel de détailler le diagnostic différentiel des comas diabétique et urémique. Mais, malgré l'autorité des descriptions didactiques, diverses observations laissent percevoir quelque flottement dans leurs conclusions, et, de fait, à regarder de près certains comateux diabétiques, on n'est pas sans déceler parfois l'existence de symptômes qui sentent bien l'urémie. L'inverse est également possible ; et Marcel Labbé, qui s'est particulièrement attaché dans plusieurs de ses publications, à faire le départ entre les deux séries d'accidents, a montré par exemple que la dyspnée des urémiques peut se traduire par une respiration profonde à type Kussmaul. Delore estime aussi que les types respiratoires Cheyne-Stokes et Kussmaul ne spécifient par les comas urémique et diabétique, comme on l'admet couramment et nos travaux sur la respiration de Cheyne-Stokes avec le Dr Krougliakoff nous ont amené aux mêmes conclusions

Quoi qu'il en soit, la différenciation entre l'élément diabétique et l'élément rénal est précise dans notre cas. Mais à défaut d'insu-

line, la marche des choses eût été difficile à démêler. La malade aurait été traitée pour son coma diabétique sans résultat bien appréciable, à moins d'un heureux concours de circonstances. Elle eût succombé à une évolution progressive, où l'urée sanguine aurait peut-être été mise en évidence ; mais, en l'absence d'amélioration de la glycémie, de la glycosurie et de l'acidose, l'intrication des manifestations morbides se fût opposée à ce que l'on rende au rein ce qui appartient au rein, au sucre et à l'acidose ce qui appartient au sucre et à l'acidose.

Il est en effet une conséquence du traitement insulinique du coma diabétique que nous tenons à mettre en évidence. Certains de ces comas meurent malgré le traitement. Il peut arriver alors que le traitement ait cependant marqué son action, comme en témoignent la diminution des substances acétoniques et la reprise de la combustion des hydrates de carbone. De tels malades, malgré les apparences cliniques, ne meurent donc pas de coma diabétique. Si l'on pousse l'enquête, on voit que bien souvent alors ils succombent à une urémie surajoutée. Ainsi s'explique le mauvais pronostic reconnu par quelques auteurs au taux élevé de l'urée sanguine dans le coma diabétique.

Les effets de l'insuline permettent de comprendre rétrospectivement la signification des faits de coma diabétique où sont relatées des manifestations rénales et ils sont fort nombreux.

Différents exemples publiés dans les dernières années s'accordent pour témoigner que chez les comateux diabétiques les symptômes rénaux offrent aujourd'hui un intérêt croissant. Nous ne voulons pas dire, comme on y a eu trop de tendance, que dans le coma diabétique la mort par le rein est la règle ; loin de nous cette pensée. Il nous apparaît par contre que, pour être sauvé par l'insuline, *le malade doit non seulement échapper aux dangers de l'acidose, mais encore demeurer à l'abri des complications rénales.* C'est dans ce sens que l'augmentation de l'urée sanguine se manifeste chez lui comme particulièrement grave. La mort survient même, avant qu'elle n'ait atteint des taux élevés ; dans toutes les observations que nous connaissons elle demeurait au-dessous de 2 grammes.

Les faits ci-dessus suffisent à montrer que l'avènement de l'insuline, qui jugule l'intoxication acidosique, a laissé ouverte la question de l'intervention des reins chez les diabétiques et qu'elle lui a même conféré une acuité nouvelle.

Il est délicat de déterminer pour quelles raisons le coma diabétique se complique d'accidents rénaux et pour quelles raisons elle le fait avec tant de rapidité. Il serait possible, à s'en rapporter à la filiation des faits, d'incriminer l'action de l'insuline sur les reins. Mais les observations du passé sont là pour nous apprendre qu'avant l'insuline les choses ne se présentaient pas différemment ; *l'insuline a depuis lors permis, en suspendant le facteur diabétique, de mettre à jour le facteur rénal.* Par elle nous voyons que l'urée sanguine peut s'élever après qu'a cédé l'intoxication acide.

b) DIABÈTE GRAVE CHEZ UNE FEMME ENCEINTE
CONSIDÉRATIONS SUR DES LÉSIONS DÉFINITIVES SECONDAIRES A UNE ACIDOSE TRANSITOIRE

Cette observation concerne une femme enceinte de huit mois et atteinte de diabète grave. Elle succombe quelques heures après avoir accouché d'un enfant qui survécut environ vingt-trois heures, et que nous avons tout lieu de supposer avoir été frappé lui-même de diabète congénital.

La femme Kov....., âgée de 35 ans, est amenée dans notre service au huitième mois de sa huitième grossesse, le 22 juin 1924 pour diabète grave.

Dans ses antécédents personnels rien de saillant, sauf des grossesses antérieures qui peuvent évoquer l'idée d'une syphilis, que rien d'autre toutefois ne vient confirmer.

Première grossesse : enfant mort-né.
Deuxième grossesse : enfant bien portant âgé de treize ans.
Troisième grossesse : enfant mort à l'âge de un an.
Quatrième grossesse : gémellaire et prématurée.
Cinquième grossesse : fausse-couche.
Sixième grossesse : enfant bien portant âgé de six ans.
Septième grossesse : enfant mort-né au huitième mois.

Cette femme se sentait fatiguée depuis trois semaines en même temps qu'elle s'était mise à beaucoup boire et à beaucoup uriner. Le 21 juin, on constate dans ses urines du sucre et de l'acide diacétique, ce qui motive son euvoi à la clinique.

A l'examen nous la trouvons agitée, subanxieuse, en proie à des vomissements répétés et à des éructations fréquentes. Elle est pâle et les extrémités sont froides. Nous sommes immédiatement frappés par sa respiration profonde, mais régulière.

Sa langue est rouge et sèche ; elle se plaint de soif intense, les pupilles sont égales, mais petites. Urines troubles, de 750 c. c. durant les 24 premières heures avec leucocytes et sans cylindres. Voici les résultats de l'examen de l'urine et du sang ce jour-là.

Sang :

Glucose	4 gr. 10 p. 1.000
Urée	0 gr. 30 —
Réserve alcaline	29

Urines :

Volume : c. c. (24 heures).	
Glucose	34 gr. 50 p. 1.000
Urée	8 gr. 40 —
Acétone	0 gr. 628
Albumine	traces.

Cœur rapide, à 120.

Rien d'anormal du côté de la grossesse, ni des autres organes.

Bordet-Wassermann négatif.

Sur ces constatations on pose le diagnostic de diabète grave, à la phase précomateuse.

23 juin.

1° Traitement :

a) Insuline (endopancrine). Injections de 20 unités à 12 h. 15, 15 h. 30, 19 heures, 22 heures. Soit au total 80 unités.

b) Pantopon : 1 c. c. à 19 heures.

c) Bicarbonate de soude : 5 gr. dans toute la journée (une partie a été vomie).

2° Examens de laboratoire :

Examen des urines de 12 heures à 15 heures :

Glucose .... 13 gr. 11 p. 1.000
Acétone .... 0 gr. 657 —

3° Etat de la malade :

Vomissements incoercibles et incessants jusqu'à 19 heures (heure de l'injection de pantopon), cessation des vomissements à 22 heures. Respiration d'abord profonde et irrégulière ; redevient normale vers 19 heures. Nuit bonne.

24 juin :

1° Traitement :

a) Insuline : 20 unités à 10 heures et à 15 heures ; 40 unités à 17 heures, 19 heures, 21 heures, soit au total : 160 unités.

b) Pantopon : 1 c. c. à 18 heures.

2° Examens de laboratoire :

a) Urines :
Volume des 24 heures : 680 c. c. (urines du 23 au 24).
Glucose .... 18 gr. 60 p. 1.000
Acétone .... 0 gr. 54 —

b) Sang :
Glycémie .... 5 gr. 45 p. 1.000 (à 15 heures).

3° Etat de la malade :

Le matin au réveil, bon état général. Pas de vomissements, sauf un vers 10 heures. Respiration normale.

Vers 15 heures, état général moins bon. Vomissements qui cessent vers 19 heures, après injection de pantopon, pour reprendre vers 21 heures.

Nuit agitée avec vomissements.

25 juin :

1° Traitement :

a) Insuline : 40 unités à 2 heures ; 20 unités à 12 heures, 16 heures, 19 heures, 21 heures, 24 heures, soit : 140 unités au total.

b) Pantopon : 1 c. c. à 12 heures 30 et à 18 heures.

c) Bicarbonate : 35 gr. vomis en grande partie.

d) Huile camphrée : 5 c. c. à 12 heures et à 19 heures.

e) Digitaline : un milligr. à 17 h. 30 et un quart de milligr. (ouabaïne) à 21 h.

f) Injections de 200 c. c. de sérum glucosé à 30 p. 100 en quatre fois.

2° Examens de laboratoire :

a) Urines (du 24 au 25).
Volume des 24 heures 450 c. c.
Glucose .... 32 gr. 5 p. 1.000
Acétone .... 0 gr. 27 —
Sur échantillon prélevé vers 11 heures : glucose à l'état de traces.

b) Sang : à 7 h. 30 :
Glycémie .... 1 gr. 40 p. 1.000
Réserve alcaline 46
à 11 heures :
Glycémie .... 1 gr. 25 —

3° Etat de la malade :

Le matin, état général mauvais. Prostration, vomissements, mais respiration calme.

L'après-midi, après injection de Pantopon, diminution des vomissements.

Nuit relativement calme ; quelques vomissements.

26 juin :

1° Traitement :

a) Insuline : 20 unités à 10 heures ; 40 unités à 12 heures, à 16 h. 30, à 20 heures et à 24 heures, soit au total : 180 unités.

b) Pantopon : 1 c. c. à 1 heure.

c) Huile camphrée : 5 c. c. à 1 heure.

d) Sérum lactosé isotonique : 500 c. c. à 21 heures.

2° Accouchement provoqué.

Vu la situation, on décide de provoquer l'accouchement prématuré. La malade est transportée à la clinique gynécologique. On pratique la rupture de la poche des eaux à 17 heures.

3° Examens de laboratoire :

a) Sang prélevé à 10 heures :

Glycémie	4 gr. 40 p. 1.000
Urée	1 gr. 80 —

b) Liquide amniotique.

Volume : 1.200 c. c. environ (obtenu à 17 heures).

Glucose	2 gr. 14 p. 1.000
Urée	1 gr. 40 —

Réaction de Légal positive.
Réaction de Gerhardt négative.

c) Urines prélevées à 17 heures.

Glucose	6 gr. 00 p. 1.000
Urée	13 gr. 92 —

4° Etat de la malade :

Le matin, l'état de la malade est relativement satisfaisant. Mais, en raison de la situation précédemment observée et surtout de la constatation de 1 gr. 80 d'azotémie, on a mis en train l'accouchement. Dans la journée ensemble assez bon. Pouls à 120.

27 juin :

1° Traitement :

a) Insuline : 40 unités à 4 heures et à 8 heures ; 20 unités à 14 heures 40 unités à 17 heures ; 20 unités à 21 heures, soit au total 160 unités.

b) Pantopon : 1 c. c. à 21 h. 45.

c) Huile camphrée : 5 c. c. à 17 heures et 21 heures.

d) Sérum lactosé isotonique : 500 c. c. à 4 heures.

2° A 10 h. 30, introduction du ballon dans la cavité utérine. A 21 h. 30, expulsion spontanée de l'enfant, qui pèse 2.200 grammes ; le placenta s'élimine régulièrement et est d'aspect normal.

3° Examens de laboratoire :

a) De la mère :

Sang prélevé à 10 h. 30.

Glycémie	1 gr. 93 p. 1.000
Urée	1 gr. 80 —

Sang prélevé à 21 h. 45.

Glycémie	3 gr. 28 p. 1.000
Urée	1 gr. 60 —

La malade a uriné environ 600 c. c. depuis 24 heures. Urines de 10 h. 30 :

Glucose	20 gr. 00 p. 1.000
Urée	7 gr. 44 —
Acétone	Néant.

Urines de 21 h. 45 (entre l'expulsion de l'enfant et celle du placenta) :

Glucose	40 gr. 00 p. 1.000
Urée	5 gr. 40 —
Acétone	Néant.

b) De l'enfant.

Sang du cordon ombilical :

Glycémie	2 gr. 42 p. 1.000
Urée	1 gr. 90 —

c) Sang du placenta :

Glycémie	2 gr. 28 p. 1.000
Urée	1 gr. 86 —

Avant l'accouchement, agitation, visage vultueux, pouls à 140.

4° Pendant et après l'accouchement la malade est restée calme ; pouls peu à peu moins rapide. Respiration profonde, mais irrégulière. Un seul vomissement dans la matinée.

28 juin :

1° Traitement :

a) Insuline : 40 unités à 1 heure ; 20 unités à 5 heures ; 40 unités à 9 heures ; 20 unités à 11 heures ; 40 unités à 14 heures, soit au total : 160 unités.

b) Caféine : 2 c. c. à 8 heures.
Huile camphrée : c. c. à 14 heures.

c) Injection intraveineuse de 15 grammes de bicarbonate de soude à 15 heures dilués dans 250 c. c. d'eau distillée.

d) Saignée de 200 grammes.

e) Sérum lactosé isotonique : 500 c. c. à 5 heures.

2° Examens de laboratoire :

Sang à 10 heures :

Glycémie	1 gr. 80 p. 1.000
Urée	1 gr. 80 —

Sang à 15 heures :

Urée	1 gr. 63 p. 1.000

Urines à 14 heures :

Volume	1.500 c. c.
Sucre	42 gr. 5 p. 1.000
Urée	6 gr. 72 —

Pas d'Acétone.

3° Etat de la malade :

Dans la matinée, la malade présente une face congestionnée, un regard vague et atone ; elle est incapable de répondre aux questions.

A 14 heures le coma est complet. La respiration est profonde, entrecoupée de pauses marquées ; les pupilles sont en myosis. Le cœur et le pouls sont bons.

A 15 heures, la respiration se fait à un rythme de 9 à la minute ; 4 à 5 inspirations sont très profondes.

A 17 heures mort dans le coma.

4° Enfant.

Les urines de la matinée contiennent 12 p. 1.000 de sucre.

A 19 heures mort de l'enfant.

Qu'un diabétique, même en proie à des manifestations de diabète, ne meure pas nécessairement du fait de sa maladie, mais meure du fait d'accidents développés secondairement, c'est une idée qui a déjà été émise plus ou moins explicitement par certains auteurs.

De ce point de vue particulier on doit retenir les observations de Mayer, Rathery et Schæffer, qui montrent l'action nocive sur le foie et les reins des acides butyriques et oxybutyriques ; ce dernier existe en quantité dans l'acidose du diabète. On peut admettre que l'intoxication acidosique passagère relevée chez notre malade a laissé à sa suite, après sa levée, des lésions persistantes et que ces lésions sont devenues une cause de mort au moment où le diabète à proprement parler n'était plus en jeu. De ce fait notre observation apporte pour la première fois la preuve, et cela grâce à l'usage que nous avons fait de l'insuline.

Rappelons d'ailleurs que M. Labbé a exposé les difficultés de diagnostic possibles entre le coma urémique et le coma diabétique. Et ajoutons que, dans l'observation publiée par Delore, on trouve une discussion sur nombre des points soulevés par le problème qui nous occupe ici.

Dans notre cas il s'agit, on l'a vu, d'une femme diabétique grave, entrée à l'hôpital avec hyperglycémie marquée, actonurie intense et réserve alcaline basse. A ce moment on ne décelait rien hors les signes d'ordre diabétique ; le rein notamment paraissait bon, puisque l'azotémie était de 0 gr. 30.

Cet état d'acidose a persisté environ trois jours, mais en diminuant fort rapidement durant ce temps, sous l'effet d'un traitement alcalin très discret et d'un traitement insulinique renforcé. Vers le troisième jour l'acétonurie avait nettement baissé, pour disparaître bientôt après ; la glycémie tombait à un taux sensiblement moindre, quoique d'ailleurs oscillant ; la réserve alcaline revenait à l'état normal. En faisant dépendre le sort de la malade de la gravité de son diabète, on aurait dû s'attendre à une amélioration et à une issue favorable.

Cependant il n'en a rien été. Malgré la disparition des symptômes cliniques graves diabétiques et de celle du coma en première ligne, l'état général est resté mauvais, puis s'est aggravé. Nous avons vu notamment réapparaître le coma, accompagné cette fois d'une respiration de Cheyne-Stokes, d'un signe de Babinski bilatéral et d'une azotémie de 1 gr. 80.

Nous en référant aux opinions émises plus haut, nous devions donc dire que la gravité de l'état de la malade n'était plus dans le diabète, mais ailleurs ; sur cette interprétation l'accord est facile.

Mais ce qui est, à notre avis, surtout digne de remarque, c'est l'évolution même des accidents à la suite de l'acidose. Alors que bien des auteurs ont déjà pressenti ou admis que l'acidose peut être par elle-même une cause immédiate de troubles portant en particulier sur le foie et les reins, on n'a pas encore relaté jusqu'ici, semble-t-il, la rapidité avec laquelle cette acidose est capable de créer ces lésions, ainsi que la survivance de ces dernières à la disparition de l'acidose. C'est sur ce point que notre observation apporte, croyons-nous, une contribution nouvelle et précise.

c) DIABÈTE CONGÉNITAL. NÉPHRITES ÉPITHÉLIALES. LÉSIONS SIMULTANÉES D'ORGANES HOMOLOGUES CHEZ MÈRE ET ENFANT

On a consacré de nombreux travaux au retentissement de la lésion d'un organe maternel sur l'organe correspondant du fœtus. Ce sont surout les reins qui ont fourni des matériaux d'études à la clinique, et il est des cas classiques de néphrites congénitales. Expérimentalement, différents auteurs, en provoquant des altérations de certains viscères (foie, reins, etc.) chez des femelles de lapins et de cobayes en état de gestation, ont créé des altérations au niveau des viscères homologues du produit de conception. Mais on n'a jamais pu expliquer ces faits autrement que par l'hypothétique existence de cytolysines, substances qui auraient été engendrées par l'organe maternel lésé et auraient électivement impressionné par voie sanguine l'organe fœtal correspondant.

Nous avons eu l'occasion d'observer deux faits qui apportent une intéressante contribution clinique à la question.

La *première observation* est celle qui précède, femme de 35 ans, enceinte de 8 mois, amenée dans notre service pour un diabète grave. Malgré l'administration de 520 unités d'insuline en 3 jours, la situation reste alarmante, et on décide de provoquer l'accouchement. L'enfant naît viable, pesant 2 kg. 200. A ce moment, la glycémie de la mère est de 3 gr. 28, celle de l'enfant dosée dans le sang du cordon de 2 gr. 42, celle du sang du placenta de 2 gr. 28. L'enfant meurt au bout de 22 heures avec 12 gr. de sucre par litre dans les urines. La mère succombe 2 heures avant l'enfant ; sa glycémie étant tombée à 1 gr. 80, mais son azotémie ayant atteint le même chiffre de 1 gr. 80 par litre.

A l'autopsie de la mère, on constate des reins tuméfiés et de fortes lésions de néphrite épithéliale ; pas d'infiltration glycogénique des tubes contournés. Le pancréas a l'aspect normal. Histologiquement, les zones exocrines y sont saines; mais les îlots sont tous anormaux, présentant les cellules en dégénérescence vacuolaire ou granuleuse et des cavités remplies de liquide dans lequel nagent des éléments en voie d'autolyse. Seuls donc sont atteints les îlots.

A l'autopsie de l'enfant, reins gros avec corticale un peu pâle et médullaire violacée ; petits foyers de néphrite épithéli-le ; la recherche du glycogène n'a pas été faite. Pancréas macroscopiquement normal, où l'histologie montre des îlots bien conservés et même augmentés de volume. Mais il y a d'importantes altérations de la glande exocrine ; sclérose interlobaire et intralobaire marquée ; atrophie acineuse ; dans certains lobules, moins scléreux, infiltration de cellules rondes, surtout de type lymphoïde, ce qui prouve que le processus inflammatoire est en pleine évolution.

La *seconde observation* se rapporte à une malade enceinte de 8 mois, entrée dans notre service pour troubles digestifs récents, vomissements et diarrhée, avec mauvais état général, somnolence, refroidissement des extrémités. La situation se justifie par une azotémie de 1 gr. 10 et une constante de 0,22. Légère albuminurie. Progression de l'azotémie à 2 gr. 64. A signaler l'existence d'une hypotension : la maxima est descendue sous nos yeux de 10 à 7,5. En résumé, néphrite azotémique aiguë.

Accouchement spontané d'un enfant mort-né au bout de 8 jours. Immédiatement après, guérison de la néphrite aiguë, disparition des phénomènes digestifs et de l'asthénie, avec retour à la normale de l'urée et de la tension.

Les reins de l'enfants, recueillis 10 heures après la mort, ont été examinés. Ils sont d'une teinte rose pâle, et le microscope y montre des lésions évidentes de néphrite aiguë. Le développement du tissu rénal est inachevé, surtout dans

la zone sous-capsulaire où de nombreux glomérules et tubes sont à l'état embryonnaire. Dans les couches plus profondes de la corticale par contre, les tubes contournés sont parfaitement constitués ; mais les glomérules possèdent encore en nombre exagéré des noyaux. La première altération qui frappe, c'est une congestion très intense, prononcée aussi bien dans la corticale que dans la médullaire ; les veines interlobulaires se dessinent en toute netteté, leur diamètre dépassant en général celui des tubes contournés. De plus, existe une néphrite épithéliale incontestable. Les cellules des tubes contournés présentent les aspects classiques de l'état granuleux, de l'état vacuolaire, de la cytolyse protoplasmique avec pycnose et disparition des noyaux. Ces lésions ne sont pas absolument généralisées. Et de l'existence, çà et là, d'une ou plusieurs cellules normales on peut inférer sans erreur qu'elles constituent bien des réactions morbides et non des manifestations d'autolyse cadavérique.

Parmi les viscères maternels et infantiles simultanément touchés, les reins se placent en première ligne. Les observations les concernant sont dans cet ordre d'idées les plus nombreuses. Nos deux cas viennent à l'appui : femmes azotémiques ayant engendré deux enfants morts avec néphrite épithéliale ; même lésion constatée à l'autopsie de l'une d'elles, accidents cliniques de néphrite chez l'autre. Faut-il admettre qu'un même poison, franchissant le placenta, porte électivement ses effets sur le parenchyme des quatre reins? La suggestion n'est pas invraisemblable, mais n'est pas démontrée. Il est par contre établi que l'urée du sang traverse le placenta.

Quant aux altérations des pancréas de la mère et de l'enfant, elles conduisent tout d'abord à évoquer la rareté du diabète congénital. Tente-t-on d'expliquer la concomitance des lésions, on se heurte aux mêmes impossibilités que pour les reins, quoique la question se présente différemment. Partant de l'idée que le sucre en excès et l'acétone s'échangeaient entre les sangs des deux organismes maternel et infantile, invoquerons-nous le passage d'autres substances à travers le placenta, qui auraient altéré le pancréas et créé le syndrome diabétique du fœtus? Les faits s'y opposent ; chez la mère, en effet, altérations importantes et exclusives des îlots ; chez l'enfant, conservation et hypertrophie de ces derniers.

Bien plutôt semble-t-il par là que les îlots de l'enfant soient intervenus pour faire face à la glycémie de la mère. Cette conception est conforme aux données classiques : le diabète ne se développe guère dans les derniers mois de la grossesse parce que le pancréas fœtal supplée au pancréas maternel déficient. Mais, après la délivrance, la glycosurie apparaît ; auparavant la sécrétion pancréatique des petits avait diffusé dans le sang de la mère et avait empêché celle-ci de devenir glycosurique.

Pourquoi, après la séparation maternelle, ces îlots, microscopiquement sains et même exagérés en nombre, sont-ils restés impuissants contre l'excès de sucre transmis par la mère au fœtus? L'enfant aurait-il succombé par ce dernier avant d'avoir eu le temps de le détruire? Il est plus naturel d'admettre, selon la règle, un défaut de glycolyse propre au petit malade. Dès lors, force est d'évoquer les diabètes souvent décrits, mais difficiles à comprendre dans l'état actuel de nos connaissances, qui évoluent sans lésions langerhansiennes constatables.

3° DE QUELQUES APPLICATIONS DE L'INSULINE DANS LES AFFECTIONS NON DIABÉTIQUES

a) RÈGLES GÉNÉRALES

Depuis la découverte de l'insuline, on a publié un nombre très considérable d'articles sur sa composition, son mode d'action ou ses effets. Il n'en est pas de même pour l'application de l'insuline en dehors du diabète. De nouvelles indications surgissent à ce sujet à tout instant, bientôt combattues et infirmées.

Extraite de la partie endocrine du pancréas, l'insuline paraît intervenir surtout dans le métabolisme du glucose. Elle rend à la cellule la capacité de fixer le sucre et de s'en servir pour les besoins de l'assimilation. Indirectement, elle intervient donc dans les échanges voisins solidaires de ceux des hydrates de carbone, c'est-à-dire le métabolisme des graisses et de l'eau. Ceux-ci subissent une régulation qui, en général, ne paraît qu'accessoire à côté de la transformation obtenue dans l'image clinique du diabète. Mais on peut essayer d'obtenir, en dehors du diabète, ces résultats « supplémentaires » de l'insuline et les poursuivre comme but principal de l'application thérapeutique à condition de pallier à l'effet antiglycémique ou hypoglycémiant de la drogue.

C'est précisément la combinaison de l'insuline et du glucose qui a permis d'arriver à des constatations aussi suggestives que fertiles. Les domaines principaux qui s'ouvrent ainsi au nouveau mode de traitement sont les troubles de la nutrition, aussi bien de la nutrition générale chez nourrisson et adulte que de la nutrition de certains tissus en particulier, les troubles du foie, de la peau, de la moelle osseuse, des vaisseaux, du système nerveux, enfin les troubles plus complexes résultant d'un déséquilibre endocrinien et peut-être les troubles qui sont à la base de la cancérisation.

Nous avons montré pour la première fois dans un article d'ensemble les possibilités d'utilisation de l'insuline dans les affections non diabétiques, son mode d'application et les nouveaux progrès thérapeutiques ainsi réalisés.

b) GOITRE EXOPHTALMIQUE

POUSSÉES CONCOMITANTES D'HYPERTHYROÏDIE ET DE DIABÈTE PARALLÈLEMENT AMÉLIORÉES PAR L'INSULINE

La femme R..., âgée de trente-sept ans, sans antécédents héréditaires bien notables, entre dans notre service le 11 février 1924.

Les premières atteintes du goitre exophtalmique, dont cette femme porte aujourd'hui les stigmates évidents, paraissent dater de six semaines après son

dernier accouchement, qui remonte à février 1923. Développement de volume du cou, lentement progressif et indolore ; le goitre se manifeste peu à peu. Quelque temps plus tard, le mari de la malade trouve que les yeux de sa femme deviennent plus grands et plus brillants que de coutume.

En juin 1923 un médecin ordonna de l'hémato-éthyroïdine. Cette dernière semble avoir eu un effet réel sur l'état général, l'appétit et la lassitude ; le poids même augmenta. Durant l'été il y a ainsi une atténuation évidente du processus. La malade cesse l'hémato-éthyroïdine en septembre, l'accusant de la constiper.

En novembre, reprise des accidents détaillés ci-dessus, plus intenses encore qu'auparavant. Irritabilité, instabilité psychique, émotivité désordonnée, pleurs, etc. Les menstrues baissent chaque mois de quantité et se suspendent en janvier 1924.

C'est au 7 de ce mois que la malade fixe une brusque aggravation dans sa situation. La fatigue devient asthénie ; la marche est très difficile ; impossibilité de monter les escaliers ; nécessité enfin de rester couchée. Poussée marquée du côté des symptômes basedowiens déjà existants.

Dans le courant de janvier apparition d'un phénomène nouveau, celui-là d'ordre différent. Il s'agit d'une polydipsie telle que certains jours l'ingestion des liquides allait jusqu'à 10 et 12 litres. Polyurie corrélative. Par ailleurs, modification importante de l'appétit : cette femme, qui depuis plusieurs mois se nourrissait fort mal et avait des périodes de véritable anorexie, prend plaisir à ingérer en quantité des aliments bien déterminés, des sucreries et laitages notamment ; pour d'autres, la viande en première ligne, son dégoût persiste. Ce qui du reste ne l'empêche pas de continuer à maigrir, descendant de son poids habituel de 58 kilogrammes à celui de 40 kg. 500 lors de son arrivée à l'hôpital.

Quand nous l'examinons pour la première fois, nous sommes frappés du mauvais état de sa nutrition, coïncidant avec un goitre exophtalmique caractérisé : tuméfaction de la partie médiane du cou, plus large que saillante, molle et homogène, avec frémissement doux et continu à la palpation, avec souffle assez rude à l'auscultation. Globes oculaires proéminents, éclatants et hagards ; signes de Mœbius, de Græfe et de Stellwag.

Urines dépassant la moyenne, sans toutefois que subsistent les taux antérieurs. Elles contiennent un peu d'albumine ; mais surtout elles renferment du glucose et de l'acétone en quantité appréciable. Elévation de la glycémie.

En résumé, coïncidence d'un double syndrome, l'un basedowien, l'autre diabétique.

C'est vers celui-ci que s'est porté notre premier effort thérapeutique. Régime quotidien de 200 grammes de viande, 600 grammes de légumes verts, 100 grammes de beurre, 3 œufs, 100 grammes de crème fraîche, une pomme.

Nous avons injecté 10 milligrammes d'insuline les 15, 16 et 17 février. La glycosurie avait disparu le 20 février ; de même l'acétonurie le 22.

Dès lors nous avons légèrement augmenté les quantités de viande et de légumes ; nous avons prescrit 4 œufs au lieu de 3 ; nous avons ajouté 20, 30, 40 et enfin 50 grammes de pain. Nous prolongions simultanément l'emploi de l'insuline aux doses antérieures, et cela jusqu'au 5 mars, de façon à maintenir la malade à son seuil glycosurique. Nous l'avons diminuée par la suite, progressivement à 8, 6, 4, 3, 2 et 1 milligrammes, jusqu'au 22 mars. Grâce à ces mesures nous avons vu baisser la glycémie, avec lenteur il est vrai : de 2 gr. 80 le 14 février à l'entrée, elle est tombée à 2 gr. 47 le 16, à 2 gr. 26 le 4 mars, à 1 gr. 80 le 10 et le 22 mars.

Parallèlement s'apaisait la soif de la malade ; dès la première semaine de traitement, la quantité des boissons ingérées diminuait déjà, pour devenir peu à peu normale ultérieurement. De son côté cessait la faim pathologique.

Une fois terminé l'usage de l'insuline, le métabolisme hydrocarboné s'est de nouveau quelque peu déréglé. La glycémie a remonté à 2 gr. 40 le 26 mars, à 2 gr. 80 le 2 avril ; elle redescendait à 1 gr. 45 quinze jours plus tard. Dans la même période le sucre urinaire apparaissait de façon intermittente, oscillant d'abord entre 16 gr. 20 et 1 gr 70 et atteignant après quinze jours 7 gr. 50 par litre, avec 1.500 grammes d'urine par 24 heures.

Aucun élément rénal n'intervenait en l'espèce. L'urée sanguine était de o gr. 22 et la constante d'Ambard de 0,065.

Pendant que le syndrome diabétique était jugulé pour un temps par l'action de l'insuline, les accidents d'hyperthyroïdie s'amendaient de leur côté.

L'amélioration a porté d'abord sur l'appareil cardio-vasculaire : disparition des battements du cœur et des palpitations, ralentissement du pouls aux environs de 80. Au bout d'une quinzaine de jours se remonte l'état général : disparition du pénible sentiment de fatigue, possiblité pour la malade de se tenir debout et de marcher, récupération d'une certaine énergie, mine meilleure et reposée. Les bouffées de chaleur se font de plus en plus rares ; les sudations n'existent plus ; la face n'est plus le siège de dilatations vasomotrices. Le psychisme s'est transformé : retour au calme, beaucoup moins d'émotivité, plus de suite dans les idées, sommeil plus régulier et plus prolongé. L'appétit n'est plus aussi capricieux ; tandis que s'y estompe la note diabétique, la malade mange volontiers ce qu'on lui offre et n'a plus de répulsion pour la viande. A la fin du traitement, soit après 35 piqûres d'insuline représentant en tout 251 milligrammes, le tremblement a totalement cédé. La physionomie même a changé d'aspect en ce sens que l'œil n'a plus son même brillant et a perdu quelque peu de son reflet anxieux, l'exophtalmie n'ayant pas varié non plus que le goitre.

Terminons en indiquant que le poids, de 40 kg. 500 le 15 février, était monté à 44 kilogrammes le 25 mars. Il est difficile de faire ici le départ entre ce qui revient à l'amélioration du diabète et à celle de l'hyperthyroïdie.

S'il ne s'agissait que de souligner une fois de plus l'existence d'un processus diabétique chez les basedowiens, nous n'aurions pas rapporté cette observation.

L'antériorité de la maladie de Basedow constitue la modalité la plus fréquente. Il en fut ainsi dans notre cas, où nous pouvons préciser en outre que le diabète est apparu à l'occasion d'une poussée basedowienne, concomitance déjà notée par M. Labbé.

Le point essentiel est de savoir si l'insuffisance glycolytique, observée dans le Basedow à des degrés variables, se trouve sous la dépendance de l'hyperhyroïdie. Deux faits sont à envisager : le Basedow ne s'accompagne que fort irrégulièrement de troubles dans l'utilisation du glucose ; de même, l'hyperthyroïdisme expérimental et thérapeutique. Ils ne plaident pas en faveur de l'origine thyroïdienne de la glycosurie et du diabète. Par contre, M. Labbé reconnaît un rôle au corps thyroïde dans les phénomènes de glycorégulation, rôle qu'il juge d'ailleurs complexe ; il en déduit la réalité du diabète thyroïdien.

D'autre part, on admet que les activités thyroïdienne et pancréatique sont antagonistes l'une de l'autre. C'est surtout Holst qui a abordé le problème sous cette face, prépondérante à ses yeux. Cet auteur conclut à un retentissement de la thyroïde malade sur la fonction du pancréas et accepte à son tour l'idée de diabète thyréogène. Il se base sur la disparition de la glycosurie et même du diabète, chez les basedowiens, après l'ablation chirurgicale du corps thyroïde. Dans des autopsies de Basedow avec troubles du métabolisme hydrocarboné, il a observé des altérations du pancréas : diminution de poids, réduction du nombre des îlots dont certains présentaient des altérations graves.

Notre observation offre ceci de particulier que l'insuline, tout en ayant amélioré le diabète, y a amélioré simultanément la poussée basedowienne. Les objections se dressent d'elles-mêmes : atténuation spontanée, rôle capital du repos et des soins, intervention psychique, etc. Nous serions imprudents de n'en pas tenir compte. Elles ne sauraient cependant nous empêcher de nous en référer à l'argument de coïncidence, lequel, pour qui surtout a vu la malade, ne laisse pas de demeurer impressionnant. Avant et après l'insuline, notre basedowienne n'était pas la même femme.

Nous n'avons trouvé, dans cet ordre d'idées, qu'un court article de Goffin, qui dit avoir obtenu d'heureux résultats de l'insuline dans le traitement du goitre exophtalmique, et cela après échec d'autres médications.

4° LA SYNTHALINE ET SON APPLICATION AU TRAITEMENT DU DIABÈTE

L'introduction de la synthaline en thérapeutique antidiabétique est un exemple très démonstratif des possibilités de la chimie industrielle moderne. Produit synthétique issu de recherches théoriques et expérimentales aussi ingénieuses qu'intéressantes, son application pratique malgré les procédés de lancement employés n'a pas pu résister à l'épreuve clinique et n'a nullement répondu aux espoirs qu'il avait suscité d'abord. Ayant été parmi les premiers à en faire connaître l'existence en France, à en étudier l'utilisation clinique et à en montrer, malgré les résultats enthousiastes publiés par ailleurs, les inconvénients et les échecs, nous croyons intéressant — maintenant que la plupart des auteurs sont arrivés à des conclusions identiques aux nôtres — d'esquisser brièvement à l'aide de nos travaux et publications ce petit fragment de l'histoire du traitement du diabète.

Au début de novembre 1925 paraissait un premier article du professeur Frank (de Breslau), collaborateur immédiat de Minkowski, résumant ses communications antérieures relatives à la production par synthèse d'un médicament d'action analogue à celle de l'insuline. Les recherches expérimentales de Frank sont fort ingénieuses. Elles partent de la guanidine, substance qui, on le sait, a été incriminée dans la pathogénie de la tétanie et est susceptible de provoquer de l'hypoglycémie dans certaines conditions. Comme elle se montre très toxique pour l'animal, l'auteur, en l'enrobant par une méthylation en série et en passant par des corps intermédiaires (la guanidinobuthylamine (aminobuthylèneguanidine), les amino-tétra, -penta, -hexaméthylèneguanidines), est arrivé à obtenir des composés supérieurs, doués de la propriété de diminuer la glycémie tout en n'engendrant qu'un minimum de phénomènes toxiques : nausées, vomissements, diarrhée, etc.

La première question qui se posait vis-à-vis d'une action pharmacodynamique aussi intense sur l'animal normal fut de savoir s'il en était de même dans le diabète expérimental par extirpation

plus ou moins complète du pancréas. Dans plusieurs expériences, détaillées dans leurs diverses communications, les auteurs ont pu obtenir un effet curatif, la glycémie revenant à un taux normal, les troubles diabétiques régressant plus ou moins vite et complètement. Mais dans tous ces cas, on pouvait constater une différence fondamentale avec l'insuline ; la synthaline agissait beaucoup plus lentement, par contre beaucoup plus longtemps que celle-ci. Ceci pouvait tenir soit à un manque de solubilité, soit à une certaine difficulté du corps aussi bien à s'attacher à la cellule organique que de s'y détruire ou de s'en détacher. En tout cas, il en résultait pour la pratique une première conséquence : l'action cumulative du produit. Un deuxième fait important devait ressortir de la suite des expériences, l'observation d'une activité pharmacodynamique presque égale par la voie buccale à celle par la voie sous-cutanée ou veineuse, une dose et demie par l'intestin agissant comme une dose par voie sanguine. Cette constatation, qui d'emblée représentait vis-à-vis de l'insuline un avantage énorme, même à efficacité moindre, devait décider de l'utilité du produit et engager les auteurs à essayer son application à l'homme.

On ne devait toutefois pas oublier, ce faisant, qu'il n'était pas encore possible d'isoler nettement le principe hypoglycémiant et qu'il fallait craindre la persistance d'un restant de la toxicité initiale des corps de toute la série guanidique. En effet, on avait pu constater que si les phénomènes nerveux convulsivants n'apparaissaient plus, on rencontrait cependant assez souvent des troubles gastro-intestinaux bizarres, rappelant l'intoxication guanidique chronique chez le chat et consistant en faiblesse générale, anorexie et tendance aux vomissements. La plupart des animaux, sauvés de l'intoxication médicamenteuse immédiate par une infusion de glucose, mouraient cependant dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures, peut-être des suites de l'asthénie et des convulsions ; tous les animaux, par contre, n'ayant pas eu de convulsions, même à dose toxique égale, restaient préservés de cette mort par faiblesse progressive.

Cependant même les chiens diabétiques, maintenus aglucosuriques par une dose suffisante du produit, refusaient souvent au cours du traitement la nourriture pendant quatre à cinq jours. Il y avait donc une dose maxima à établir qui, par l'étude comparative du médicament sur le chien normal et dépancréaté et sur le lapin, semblait devoir être fixée entre 1 et 2 milligr. par kilogramme de poids par vingt-quatre heures. C'est avec cette dose de 40 à 50 milligr. par jour et de 100 à 150 milligr. par cycle de quatre jours que l'on put obtenir de bons effets chez l'homme, ainsi qu'il ressort des essais cliniques de Frank et de ses collaborateurs, vérifiés déjà par un certain nombre de médecins.

Frank a donné dans la suite de ses publications sur la synthaline (S) toute une série d'exemples destinés à illustrer l'effet clinique de ce produit.

En général, on peut donner 20 à 25 milligr. de S en une fois et au maximum 125 à 150 milligr. en quatre jours (y compris un

jour de repos). Il faut éviter de donner le médicament dans l'estomac vide et le donner au début du repas dans de la soupe, du thé ou du café ; on arrive ainsi à supprimer 40 à 50 gr. de glycosurie par vingt-quatre heures.

Pour commencer le traitement, on donne d'abord 10 à 20 milligr. S par prise ou par vingt-quatre heures et on monte à 25 milligr., si le malade ne présente pas de signes d'intolérance.

Dans les cas légers ou pour les cas de glycémie sans glycosurie, de plus petites doses suffisent, souvent même on peut se contenter de la dose de 20 milligr. tous les deux jours ou à des pauses de plus en plus longues.

Pour passer de l'insuline à la S, on procède de deux façons. Après avoir supprimé l'insuline, on établit la glycosurie et on donne la S suivant l'importance de l'émission de sucre ou encore, et surtout dans les cas plus sérieux, on donne immédiatement de la S et diminue ensuite progressivement l'insuline.

Dès que l'on dépasse la dose de 100 à 150 mgr. en quatre jours, on constate des troubles d'intoxication. Ceux-ci sont principalement d'ordre digestif. Au début, c'est d'abord un état d'anorexie, de malaise, de fatigue et d'abattement ; puis ce sont des diarrhées. Si on continue la médication, on voit s'installer un état nauséeux avec faiblesse et même vomissements. Tous ces troubles sont d'origine centrale, car ils apparaissent aussi bien après l'injection sous-cutanée qu'après ingestion buccale de la S.

D'après Frank, il suffit dans ces cas soit d'arrêter la médication pendant plusieurs jours complètement, soit de revenir à une dose probatoire de 10 mgr. par jour. On peut encore donner des opiacés, de la belladone ou un cholagogue (Nothmann et Wagner) ; certains auteurs ont pu éviter les troubles digestifs en administrant trois fois par jour une demi-cuillerée à thé de carbonate de calcium (Strauss).

A part l'intolérance générale aux doses fortes, on peut constater une intolérance individuelle à la S qui est surtout nette chez les femmes, chez les bacillaires, chez les sujets à système nerveux végétatif « irritable », chez les migraineux et les abdominaux (cholécystites, gastrites, duodénites, entérites).

La glucosurie ne diminue pas avant 24 heures, mais alors elle reste basse pendant 24 à 48 heures.

L'effet maximal n'est parfois obtenu qu'au 3e ou 4e cycle de quatre jours. Au moment où la glycosurie disparaît, on voit céder l'acétonurie et l'acidose. Dans un cas de Frank, le précoma fut arrêté par une dose de 75 milligr. de S en 24 heures au prix, il est vrai, d'une véritable intoxication de S.

La glycémie descend lentement, beaucoup d'auteurs n'ont constaté qu'une diminution très faible ou même nulle.

Nous nous sommes adressés à deux diabétiques de notre service que nous connaissions depuis longtemps, diabétiques graves avec acétonurie permanente au début et glycémie initiale ayant

dépassé 3 gr. 50, maintenues en équilibre grâce à un régime pauvre en hydrates de carbone et à des doses quotidiennes de 30 à 40 unités d'insuline. Si, en effet, la synthaline devait avoir été lancée pour les formes dont le régime suffit à avoir raison, son emploi serait pour le moins superflu.

Ne nous reconnaissant pas le droit de priver nos sujets de leur insuline, nous avons été amenés à nous demander si la synthaline n'apporterait pas chez eux à la thérapeutique un appoint grâce auquel pourrait se diminuer la dose d'insuline. En cas d'affirmative, se posait ultérieurement la question de la substitution de l'ingestion de synthaline aux injections d'insuline. Disons tout de suite que la première partie de notre plan ne nous a pas donné satisfaction et qu'il nous a suffi d'effleurer la seconde pour être aussitôt obligés de battre en retraite.

La première malade, âgée de cinquante-trois ans, diabétique depuis huit mois, était depuis huit semaines en traitement dans notre service. Un régime de 60 grammes d'hydrates de carbone et de 30 unités en moyenne d'insuline par vingt-quatre heures avait abaissé sa glycémie de 3 gr. 31 à 2 gr. 30, avait élevé sa réserve alcaline de 48 à 60, avait augmenté son poids de 52 à 53 kilogrammes ; elle émettait de 35 gr. à 45 gr. de sucre par litre d'urine, avec parfois des traces d'acétone.

Dans les trois premiers jours, la malade a pris 80 milligrammes de synthaline et 50 unités d'insuline. La glycémie, qui était remontée à 3 gr. 31 au début de l'expérience, atteint le surlendemain 4 gr. 35. La réserve alcaline baisse rapidement de 60 à 36. La glycosurie monte de 43 gr. à 56 gr. Les urines sont acétonuriques par intervalles. Apparition de prurit, témoin d'un début d'acidose d'après les antécédents de la malade.

Ensuite les choses se régularisent dans une certaine mesure et reviennent à peu près à l'état antérieur. Du quatrième jour au matin du huitième jour, 80 milligrammes de synthaline et 70 unités d'insuline. La glycémie oscille de 3 gr. 25 à 3 gr. 87, la réserve alcaline monte à 50, la glycosurie tombe avec oscillations à 31 gr. 50. A remarquer que durant ce temps l'acétone disparaît d'abord, mais qu'elle se rencontre à larges doses le sixième jour où on n'a pas donné d'insuline. Elle disparaît le septième jour lorsque l'insuline est reprise.

Le huitième, le neuvième et le dixième jour, on essaie néanmoins la synthaline isolée ou presque, puisque dans ces trois jours on donne 120 milligrammes de synthaline et 20 unités seulement d'insuline.

L'effet sur la glycémie est insignifiant : montée à 3 gr. 93, suivie d'une petite diminution à 3 gr. 31. De même sur la glycosurie, qui oscille de 35 gr. à 44 gr. De même encore sur la réserve alcaline qui, après une chute à 36, revient à 48.

A ce moment éclatent des signes d'intolérance à la synthaline : vomissements, somnolence, inappétence ; le poids est tombé à 50 kilogrammes (3 kilogrammes de perte depuis le début de l'expérience). Ces troubles digestifs ont créé, par diminution de l'assimilation, une modification du métabolisme et ont ainsi provoqué l'apparition d'acétone, d'autant plus que la malade était pour ainsi dire soustraite à l'action de l'insuline.

Devant ces accidents nous avons suspendu nos recherches. Elles avaient abouti à la notion que l'association de la synthaline à l'insuline a eu sur les éléments fondamentaux du diabète une influence tout au plus équivalente, sinon inférieure, à celle de l'insuline isolée ; il n'y avait donc pas à changer chez notre malade le traitement primitif à l'insuline seule. Lorsque, d'autre part, nous avons voulu augmenter la synthaline pour la substituer à l'insuline,

nous avons constaté que les doses toxiques étaient elles-mêmes sans effet sur la glycémie, la glycosurie et la réserve alcaline.

La seconde malade, âgée de cinquante-quatre ans, était en traitement à la Clinique médicale A depuis plus d'un an à raison de 60 unités d'insuline et de 50 grammes d'hydrates de carbone par vingt-quatre heures. Sa glycémie se tenait de la sorte à 2 gr. 50 ou 2 gr. 60 ; sa glycosurie variait de 3 à 5 gr. ; avant l'expérience sa réserve alcaline était à 78, son poids à 69 kilogrammes 500.

Pendant les cinq jours de l'expérience, les doses quotidiennes de synthaline ont oscillé de 20 à 50 milligrammes, tandis que l'insuline était progressivement diminuée de 60 à 20 unités.

La glycémie a monté durant ce temps de 2 gr. 62 à 3 gr. 68 et a continué à se maintenir élevée. La glycosurie, débutant à 12 gr. 50, a atteint comme maximum 37 grammes. La réserve alcaline est tombée régulièrement de 78 à 54 et 59. L'acétone, qui faisait défaut le deuxième jour, est apparue dans l'urine les jours suivants. Ces données prouvent bien que la diminution de l'insuline n'était pas compensée par l'augmentation de la synthaline.

Cliniquement d'ailleurs, on retrouvait les signes cliniques dont notre malade était coutumière en cas d'hyperglycémie : sensation de pesanteur dans les jambes, fatigue, éblouissements, légers vertiges. En outre, le soir du cinquième jour, elle a des nausées, puis des vomissements au cours desquels elle rejette les pilules de synthaline. Le lendemain, diminution à 800 grammes du taux des urines qui deviennent troubles, accident qui commande la cessation de la synthaline. Le sixième jour, suspension passagère de l'émission urinaire ; on retire par la sonde 150 c. c. d'urines sales et albumineuses ; urée du sang à 0 gr. 30. Le septième jour, 300 grammes d'urine seulement.

Durant l'épreuve, le poids était tombé à 67 kilogr. 200, soit 2 kilogr. 300 de perte.

Peu à peu, avec le retour du traitement insulinique habituel, les choses se rétablissent dans la situation antérieure.

Ici encore donc, il y a eu impossibilité de remplacer partiellement l'insuline par la synthaline. Et, lorsque le cinquième jour on a donné la dose de 0 gr. 050 de synthaline en abaissant l'insuline le plus possible, les accidents d'intoxication se sont manifestés immédiatement. A cette dose de 0 gr. 050 milligrammes, la synthaline se montre du reste déjà souvent toxique.

Chez nos deux malades, la synthaline a donc été inopérante soit à titre de médicament adjuvant de l'insuline, soit à titre de médicament de substitution. De plus la dose toxique a été rapidement atteinte.

Nous ne voulons rien inférer de ces deux cas pour d'autres diabétiques. Mais ils nous paraissent prouver de toutes façons que la synthaline ne saurait constituer un agent thérapeutique capable de remplacer l'insuline. Elle n'abaisse ni la glycémie ni la glycosurie ; elle n'élève pas la réserve alcaline.

Rappelons que nos deux observations se rapportent à des formes graves de diabète. C'est dire que nous ne nous prononçons pas pour les formes moyennes ou légères que nous n'avons pas envisagées dans cette note.

En même temps que la diminution de la glucosurie, on constate une diminution de la polyurie et de la polydipsie. La rétention d'eau peut atteindre au début un degré très marqué ; Frank a vu tomber les urines de 1.100 à 140 gr. avec 20 milligr. de S ; dans notre 2e observation nous avons vu apparaître de l'anurie transitoire. A cette rétention aqueuse peut répondre un œdème plus ou moins prononcé qui dure pendant quelques jours. Puis il se fait une sorte d'équilibration tissulaire, l'eau s'élimine en partie et elle serait

remplacée par un tissu de régénération graisseuse ou musculaire avec reprise de l'état général. On pourrait constater par conséquent une augmentation de poids d'abord rapide, mais transitoire, puis lente et continue, mais ce gain de poids n'est pas très fréquent et rarement il atteint des degrés très importants. Blum va même jusqu'à opposer l'action déprimante de la synthaline à l'action vivifiante et stimulante de l'insuline.

En somme, la synthaline a sur l'insuline l'avantage d'éviter la piqûre. Elle agit d'une façon lente, mais continue, tandis que l'action de l'insuline est discontinue.

Toutefois cette médication comporte encore une série d'inconvénients, dont les plus importants sont la lenteur de son action et la fréquence des troubles d'intolérance. Nous avons vu comment on a essayé d'obvier aux derniers ; quant aux premiers, ils créent pour le moment une contre-indication absolue à l'utilisation de la synthaline dans tous les cas de coma et même de précoma, partout où il faut agir vite.

Actuellement la synthaline n'est plus utilisée que très rarement comme succédané de l'insuline, le plus souvent dans des cas où le régime seul suffirait à obtenir des résultats identiques.

5° LA CONCEPTION DE LA GLYCÉMIE DE O. LŒWI (Graz)

Dès la découverte de l'insuline, le Prof. Lœwi, de Graz, déjà connu par de nombreuses recherches d'ordre physiopathologique, notamment sur la glycémie et sa régulation et sur la conduction humorale de l'influx dynamique des battements cardiaques, avait entrepris avec ses collaborateurs une série de travaux sur le mode d'action physiopathologique de l'insuline.

La découverte de l'insuline a modifié en effet à tel point notre conception du diabète qu'il est devenu classique d'envisager celui-ci comme une maladie due à une insuffisance fonctionnelle du pancréas. Mais, si l'efficacité et l'importance de la sécrétion endocrine du pancréas dans les troubles de glycorégulation ne font absolument aucun doute, le mode d'action de ce corps est resté presque inconu ou pour le moins largement controversé.

L'augmentation de glycose dans le sang est due à deux causes différentes. Elle résulte, d'une part, d'une diminution, au niveau du foie, de la glycogénolyse normale, d'autre part à une diminution de la soustraction du sucre du sang par les tissus.

On admet en général que le diabète est une maladie due à un trouble de la métabolisation du sucre à un stade quelconque de sa transformation intermédiaire. Par conséquent, le sucre non transformé s'accumule dans les tissus et de là reflue dans le sang.

Conformément à son action observée expérimentalement et cliniquement, l'insuline est supposée agir de façon exactement inverse à ce qui se passe dans le diabète. Elle augmente la

glycogénolyse hépatique, tarissant ainsi une des sources les plus importantes de la glycémie ; elle augmente la fixation du sucre au niveau des tissus et, par ces deux mécanismes convergents, réduit la glycémie à un taux normal ou même inférieur à la normale.

Partant de ce point de vue, Lœwi a essayé de voir si le plasma des diabétiques était capable de diminuer la fixation du glycose, s'il contenait donc vraiment un principe agissant à l'inverse de l'insuline.

Ayant constaté dans une première série de recherches qu'il existe dans le sang une substance qui diminue la capacité de fixation et la fixation du sang par les tissus, il a vérifié si le corps découvert par lui était susceptible d'augmenter la glycogénolyse du foie. La perfusion du foie des poikilothermes a montré que le corps contenu dans le plasma diabétique augmente considérablement la glycogénolyse. Ainsi la substance en question présentait, sous tous les rapports, des effets antagonistes de ceux de l'insuline et l'auteur propose de l'opposer à cette drogue sous le nom de *glycémine.*

Ses recherches amènent à distinguer deux types d'hyperglycémie. Dans les deux, il y a prédominance de sécrétion de *glycémine :* dans l'un à la suite d'une excitation du foie par les fibres sympathiques, dans l'autre à la suite de la suppression de la sécrétion pancréatique ; dans les deux cas, l'insuline n'arrive plus à neutraliser l'effet de la *glycémine,* parce qu'il y a sécrétion insuffisante ou nulle.

Cette manière de voir modifirait la conception actuelle du diabète. A côté du *diabète par hypoinsulinémie,* il y aurait lieu d'admettre le *diabète par hyperglycéminémie.* Pollak a montré qu'il existe déjà un diabète grave quand la teneur en insuline du pancréas est inférieure à la moitié de celle d'un pancréas de sujet normal. Aussi trouve-t-on souvent des diabètes avec un pancréas qui est encore en état de fonctionnement relativement bon. On peut donc supposer, avec Loewi, que, dans le diabète humain, l'hypersécrétion de *glycémine,* c'est-à-dire un *trouble hépatique,* est assez souvent le *premier trouble* fonctionnel en date, suivi *secondairement* de *modifications pancréatiques* avec réduction de la fonction *insulinique* surmenée par les troubles du foie.

Les recherches physiopathologiques de Lœwi reviennent donc à donner au foie une place beaucoup plus importante dans le syndrome du diabète que ne l'avaient fait la plupart des auteurs à la suite de la découverte de l'insuline. Cette idée n'est pas nouvelle. Elle reprend, sous une forme physiologique, d'anciennes recherches cliniques et notamment des observations de clinique française : l'idée du diabète hépatogène et du diabète par hyperhépatie.

Dès la publication de l'article destiné à faire connaître en France ces travaux nous avions montré qu'ils étaient trop « séduisants », trop « concluants » pour ne pas inspirer des réserves très sérieuses. Des travaux entrepris à la suite de notre publication par divers

auteurs (Fontès et Thivolle, Rathery et Kourilsky) confirmèrent les réserves que nous y avions exprimées et ne purent en aucune façon corroborer les résultats de Lœwi. Celui-ci eut l'honnêteté de publier lui-même en 1929 une note qui avouait qu'il n'avait pu confirmer ses premières recherches, que par conséquent il admettait s'être trompé. L'idée de la glycémine, l'idée d'un diabète par hyperhépatie, aussi séduisante qu'elle puisse paraître, ne pouvait pas être maintenue pour le moment sur le terrain physiopathologique.

IV. ÉTUDE DES CAPACITÉS RÉACTIONNELLES DES TISSUS CONJONCTIVO-VASCULAIRES

Dans le but d'arriver à une utilisation clinique des capacités réactionnelles des tissus conjonctivo-vasculaires pour des buts de diagnostic, de pronostic et de traitement, nous avons étudié le temps de résorption de la boule d'œdème provoquée intradermique, la réaction cellulaire et vasomotrice au nodule souscutané de térébenthine diluée et les réactions des tissus à l'histamine en piqûres profondes et à l'acupuncture chinoise.

1° RECHERCHES SUR LE TEMPS DE RÉSORPTION (T. R.) DE LA BOULE D'ŒDÈME PROVOQUÉE INTRADERMIQUE

Depuis les premières recherches d'Aldrich et Mac Clure sur le test intracutané de la boule d'œdème ont paru sur la question plusieurs travaux, dont un certain nombre ont été résumés et discutés par M. Labbé et ses collaborateurs. En même temps ces auteurs proposaient un nouveau nom pour cette épreuve, si facile et si intéressante, qu'ils dénommaient test cutané d'hydrophilie.

Ce sont des recherches du même ordre que nous avons entreprises. L'exposé de celles-ci comporte quelques remarques préliminaires. La composition du liquide à injecter n'a que peu d'intérêt, à condition qu'il ne s'agisse pas d'un liquide irritant par suite de sa teneur trop élevée en substances protéiques ou d'une réaction alcaline trop accusée ; la concentration moléculaire n'a pas non plus d'importance appréciable. Par contre, la quantité de liquide injectée peut allonger très notablement le T. R., d'où la nécessité de n'injecter que 0,2 à 0,3 c. c. d'une solution de Ringer ou de sérum physiologique, bien équilibrée du point de vue acidimétrique par l'addition de bicarbonate en petite quantité. On se servira d'une aiguille aussi fine que possible et on injectera lentement, dans le derme, la quantité nécessaire de solution, ce qui est difficile en cas

de peaux sèches et déjà normalement plissées (cachectiques, hépatiques, etc.). Il faut obtenir une petite élévation blanche à aspect de peau d'orange, qui s'entoure parfois d'une petite auréole rouge à étendue variable. L'addition de colorants (bleu de méthylène, phénolsulfonephtaléine, gonacrine) ne donne pas de meilleurs résultats que les liquides incolores. La palpation est beaucoup plus utile pour l'estimation du moment de la disparition que la vue ; l'erreur ne porte jamais que sur quelques minutes. Toute douleur persistante ou une rougeur très intense faussent les résultats et rendent l'épreuve inutilisable. L'érythème, qui peut accompagner la boule d'œdème et durer plus longtemps qu'elle, ne nous occupera pas ici.

Nos résultats concordent à peu près avec ceux des autres auteurs. Il y a raccourcissement du T. R. chez les rénaux et les cardiaques ; mais les résultats varient avec les individus et, fait important, chez un même individu quelquefois avec le point où est pratiquée l'expérience. Le raccourcissement du T. R. implique, en l'absence d'œdème, une tendance latente à cet œdème. Au point de vue pratique, si, avant de faire lever le malade, on constate un T. R. raccourci sur sa jambe pendante, on peut présumer qu'il y aura de l'œdème au lever.

Dans les maladies infectieuses, le T. R. montre l'existence de troubles du métabolisme de l'eau. Il est raccourci pendant la période fébrile et revient peu à peu à la normale plus ou moins tôt après la défervescence. Dans l'érysipèle le T. R. paraît moins raccourci que dans la plupart des autres infections.

Sans nous arrêter à commenter les observations rapportés par nous, notons que l'on ne doit tenir compte que des T. R. suffisamment raccourcis. Il nous paraît que la limite utilisable pour la pratique est de 20 minutes.

Le raccourcissement du T. R. est-il seulement attribuable à la « puissance hydrophilique humorale et tissulaire de l'organisme? » (M. Labbé). Nous estimons le problème plus complexe. Contre le rôle unique de l'hydrophilie plaident les différences de résorption entre les points injectés (bras, jambe, abdomen), les différences suivant la position du membre, l'existence d'un raccourcissement chez des sujets exempts de tout œdème cutané (maladies infectieuses), l'allongement du T. R. chez les athrepsiques dont la teneur en eau des tissus est augmentée et sa diminution chez les nourrissons déshydratés ; de plus les anémies, où il y a spoliation aqueuse, ont souvent un T. R. raccourci. Aussi nous semble-t-il qu'intervient en outre un élément mécanique, de nature hydrostatique et par suite circulatoire. Il nous semble même que le T. R. contrôle plus le jeu des capillaires de la peau que celui des colloïdes ; du reste récemment, dans de nombreux travaux, Schade et Clausen ont mis en doute que ces derniers jouissent d'une capacité d'imbibition vraiment importante.

2° LES CAPACITÉS RÉACTIONNELLES DU TISSU CONJONCTIF SOUSCUTANÉ A LA TÉRÉBENTHINE DILUÉE. ÉTUDE CLINIQUE ET CYTOLOGIQUE

Le problème du comportement du tissu conjonctif vis-à-vis des différents excitants exogènes aussi bien que vis-à-vis des agents toxiques, pyogènes, irritatifs, endogènes, donne lieu à différents phénomènes de l'inflammation histologique que les travaux des anatomo-pathologistes ont étudié depuis qu'il existe un microscope pour en saisir les détails. L'inflammation, ancien terme de médecine clinique, reporté à tort dans le même sens en anatomo-pathologie, y a subi de nombreuses analyses, discussions et définitions, mais jusqu'à présent aucune de celles-ci n'épuise, d'une façon satisfaisante, l'ensemble des phénomènes qui sont à la base du complexe anatomo-clinique de l'inflammation.

Aux quatre symptômes cardinaux : tumeur, rougeur, douleur et chaleur, correspondent, du point de vue anatomo-pathologique, toute une série de phénomènes qui s'enchevêtrent ou se suivent pour créer la participation réactionnelle que nous qualifions d'inflammatoire. C'est *l'œdème*, afflux de sérosité complexe qui vient en partie des lymphatiques, en partie des vaisseaux minimes par exsudation (traversée des interstices entre les cellules revêtantes et perméation à travers les corps cellulaires), en partie des espèces du système lacunaire. C'est la *vaso-dilatation*, phénomène d'un mécanisme très délicat qui s'inaugure par des modifications protoplasmiques des cellules endothéliales avec étalement de celles-ci, puis d'une augmentation du calibre vasculaire allant jusqu'aux limites extrêmes de la distribution sanguine (dilatation extrême des anses capillaires, artériolaires, veineuses et intermédiaires). C'est l'issue de cellules qui suit l'issue liquidienne hors des vaisseaux. C'est la *prolifération des cellules conjonctives* dont les types cellulaires peuvent varier suivant la nature physico-chimique de l'agent irritant. Les substances pyogènes provoquent la formation et la multiplication de cellules du type polynucléaire et en nombre moins important de fibroblastes et de moyens mononucléaires. Les substances visqueuses non résorbables provoquent uniquement une prolifération lente du tissu conjonctif, avec formation de moyens mononucléaires, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes destinées à entourer et à englober les gouttelettes graisseuses dispersées dans le tissu sous-cutané. Toutes ces formes de réaction, très différentes, correspondent à des formes différentes d'inflammation. Et tous les intermédiaires sont possibles entre cette forme très atténuée de réaction conjonctive vis-à-vis du corps étranger du type de l'huile minérale et l'abcès franc à pus jaune et bien lié de la staphylococcie sous-cutanée.

Il nous a paru intéressant d'essayer de pénétrer le mécanisme de ces phénomènes réactionnels conjonctifs, qui sont à la base des inflammations, et à cet effet nous nous sommes adressé à une subs-

tance qui est susceptible de provoquer, à doses convenables, aussi bien des abcès franchement purulents que des phénomènes inflammatoires très discrets dont l'évolution sub-liminaire en quelque sorte peut à peine transparaître sur le plan clinique. Nous nous sommes servi de l'essence de térébenthine, que nous avons diluée à 20 % dans de l'huile d'olive pure. Ce mélange a été fait intentionnellement pour permettre d'obtenir une réponse du tissu sollicité au plus grand nombre de questions physiopathologiques à la fois. L'huile végétale introduite sous la peau y subit les phénomènes de résorption les plus banaux et, comme l'ont montré de nombreux travaux des dernières années, en 48 heures environ elle paraît être assimilée. Cette injection sous la peau, à condition qu'il s'agisse d'une huile pure et stérile, provoque une boule qui, assez rapidement, est fragmentée par le tissu conjonctif et finit bientôt par s'étaler dans le tissu sous-cutané. Le temps de résorption est facile à mesurer, et nous reviendrons sur son importance dans la suite de cet article. L'essence de térébenthine provoque, au contraire, des phénomènes immédiats de réaction vasculo-conjonctive, dont l'intensité peut aller jusqu'à la suppuration, si on attend assez longtemps.

Le mélange de ces deux substances en proportion convenable provoque toute la série des phénomènes, qui précédent et accompagnent l'inflammation et permet, par conséquent, injecté sous la peau, de faire une véritable analyse de l'inflammation chez l'homme.

L'essence de térébenthine, introduite en thérapeutique par Fochier de Lyon en 1891, a trouvé depuis une large application clinique pour la provocation thérapeutique d'abcès de fixation. Pendant et après la guerre, pour des raisons toutes différentes et notamment d'ordre médico-légal, plusieurs auteurs furent amenés à reprendre la question des phlegmons provoqués et on possède à l'heure actuelle toute une série de travaux, notamment de Chavigny, Fauré-Fremiet, Carles, Garin, qui ont mis au point l'évolution et l'histologie pathologique du phlegmon provoqué.

Tous ces auteurs ont cependant étudié les abcès provoqués surtout à leur période de maturation, c'est-à-dire 8 ou 10 jours après l'injection provoquante, et il est assez curieux de constater qu'il n'existe aucune recherche systématique des premiers stades de l'abcès artificiel, sauf quelques mentions d'ordre très général dans l'étude remarquable de Fauré-Fremiet et dans les excellents travaux de Lafon.

Dans des expériences déjà anciennes nous avons cherché à étudier les premiers stades de l'abcès provoqué chez le cobaye. Toutefois les résultats obtenus n'avaient pas été suffisamment constants pour en tirer des conclusions nettes, certaines causes d'erreurs intervenant du fait que les animaux se grattaient au niveau du point d'injection et, par ce massage, provoquaient une diffusion de la substance injectée avec une modification de l'évolution de la réaction. D'autre part, nous avions été frappé par la variabilité des réactions à la même dose injecté suivant l'animal. Pour ces raisons, nous avions

abandonné la poursuite de nos recherches, après avoir constaté tout simplement — en conformité d'ailleurs avec ce qu'avaient vu les auteurs qui nous avaient précédé — que les premiers stades réactionnels comportaient une prolifération conjonctive immédiate et contemporaire de la poussée leucocytaire qu'on y observait également.

Certains faits cliniques devaient nous ramener au problème qui nous intéresse, par des considérations toutes différentes. L'abcès de fixation à la térébenthine a été considéré par Fochier comme un moyen thérapeutique susceptible de dériver vers un point donné une infection généralisée et d'y créer un abcès qui fixerait les germes à cet endroit. Certains travaux de Netter, dans lesquels soit les germes, soit les toxines microbiennes furent trouvées en nombre particulièrement élevé au niveau de l'abcès de fixation, parurent donner raison aux vues de Fochier et permettaient de considérer l'abcès provoqué comme une véritable fixation de la maladie, à un point arbitrairement choisi et loin du centre de l'organisme.

Cette conception thérapeutique de l'abcès de fixation parut trouver une autre confirmation dans la constatation que l'absence de sa formation ou un retard particulièrement prolongé de son développement coïncidait avec une évolution particulièrement sévère de la maladie et s'observait souvent quand la maladie devait aboutir à une issue fatale. Il y avait eu absence de fixation. et les germes répandues dans l'organisme avaient fini par avoir raison de celui-ci.

Envisageant avec le Professeur Chauffard la question d'un point de vue tout à fait différent, nous avons considéré la réaction à la térébenthine, non plus comme un moyen de traitement, mais comme un élément de pronostic, et, en effet, la formation rapide d'un abcès important nous a paru coïncider à peu près régulièrement avec une bonne défense de l'organisme, tandis que la réaction atténuée, tardive ou inexistante, démontrait la déficience des forces défensives de l'organisme et annonçait, souvent à longue échéance, la gravité du pronostic. L'abcès de fixation était donc pour nous beaucoup plus un élément de pronostic qu'un moyen de traitement.

Pour reprendre ces faits et leurs conclusions dans un même ordre d'idée chez l'homme normal et en clinique, il fallait avant tout éviter de provoquer un véritable abcès dont les conséquences de suppuration, sans être graves, présentent des inconvénients assez sérieux à une utilisation en série d'une telle réaction. Depuis les travaux de Carles, en 1903, on sait que l'abcès de fixation peut se résorber après 3 à 4 semaines, quand il n'est pas incisé au moment de sa maturation, c'est-à-dire 5 à 10 jours après son début. Nos recherches anciennes avaient aboslument confirmé cette constatation. Il fallait donc établir une dose subliminaire de térébenthine avec laquelle on obtiendrait une réaction dont l'intensité n'irait pas jusqu'à la collection de pus, pour pouvoir étudier ensuite chez l'homme les variations de cette réaction en fonction des variations

de son état général. On pourrait alors conclure de cette réaction à l'état des forces défensives de l'organisme étudié et en particulier aux capacités réactionnelles de son système de défense conjonctif et réticulo-endothélial.

Après avoir étudié une série de solvants plus ou moins diffusibles (éther, alcool, glycérine, huile végétale et minérale), nous avons utilisé une solution d'essence de térébenthine puriss. exposée à l'air pendant 2 mois à un taux de 20 % à 30 % dans de l'huile d'olive pure. En injectant 2/10e à 3/10e de cette solution dans le tissu souscutané du bras aussi proche que possible de l'épiderme, on obtient une série de phénomènes réactionnels dont la dissociation et l'analyse permettent en clinique des conclusions utiles.

Ces phénomènes sont les suivants : une réaction d'imbibition et de résorption et une réaction vasomotrice de fluxion. Le nodule créé par l'injection s'étale lentement après avoir présenté parfois tout au début une petite zone blanche de vasoconstriction avec horripilation suivie d'une légère rubéfaction qui s'étend un peu plus loin que la zone de pâleur initiale. Puis la légère surélévation du derme créé par l'introduction du corps étranger s'étale et plus rien n'apparaît. Ce temps de résorption identique à celui qu'ont étudié les nombreux tests hydriques de resorption tissulaire étudiés à la suite des travaux de Aldrich et Mac Clure (Labbé et Violle ; Chevallier ; Merklen, Wolf et Schneider) dure de 1 heure 1/2 à 20 heures. Il paraît varier dans les mêmes conditions que le test hydrique.

Après une phase intermédiaire sans réaction apparente, qui peut durer plus de 24 heures, mais souvent n'est que très courte, on voit apparaître la réaction de fluxion, phénomène de vasomotricité et de congestion oedémateuse. Apparaissant en général 12 à 24 heures après l'injection, cette réaction vasocongestive s'accentue peu à peu pour atteindre, après 24 à 36 heures, une intensité de rougeur qui peut aller jusqu'au rouge violacé et s'accompagne d'une sensibilité locale souvent très prononcée. Exceptionnellement le centre du nodule obtenu peut présenter un petit point de suppuration qui s'élimine ou se résorbe par la suite. Après 36 heures l'intensité de la réaction commence à s'atténuer et après 4 à 5 jours, la fluxion ayant disparu, la peau reprend son relief habituel et seule une légère induration locale indique l'existence de phénomènes d'organisation et de sclérose dans les tissus souscutanés.

Même chez l'individu normal il existe des différences de réactivité assez nettes, les uns présentant avec 1/10 de cm^3 de la solution employée une réaction très intense, les autres avec 2/10 de cm^3 de la même solution une réaction à peine ébauchée. (Des essais avec l'essence de moutarde et le granugénol nous ont montré que ces substances peuvent donner des réactions analogues, mais moins constants dans leur effet.)

Nous avons étudié les variations de cette réaction dans les conditions physiologiques et pathologiques suivantes :

Les enfants et notamment les jeunes enfants ont une réaction plus aiguë, plus intense et plus rapide que les adultes. Dès la 2e heure la réaction vasomotrice s'annonce et elle est déjà intense souvent après 3 à 4 heures. La suppuration centrale apparaît très souvent, même quand on se sert d'une dilution moindre que de 20 %.

Inversement chez le vieillard, notamment chez les individus dont une certaine atrophie du tissu souscutané soulève la peau en plis minces et nombreux, on observe une réaction extrêmement ralentie à la térébenthine. La résorption se fait très lentement. La réaction vasomotrice ne s'ébauche que lentement et dans bien des cas elle ne dépasse pas une très légère rougeur avec congestion

œdémateuse qui fixe l'épiderme au tissu souscutané. La surélévation de la peau est souvent très marquée, et le nodule de réorganisation scléreuse peut se percevoir quelquefois encore pendant plusieurs semaines après l'épreuve.

Chez les femmes enceintes on observe une réaction du type accéléré analogue à celle que nous avons étudiée sur les enfants. Par contre, nous n'avons pas pu constater que la menstruation modifie d'une façon notable la réactivité du derme vis-à-vis de la solution.

Chez les individus sujets à de l'urticaire ou à des œdèmes du type anaphylactique, la réaction présente une évolution normale dans le temps. Par contre, les phénomènes vasomoteurs sont très intenses. et l'aréole d'œdème concentrique est souvent très étendu. Dans les maladies à exanthème la réaction est extrêmement rapide, le stade intermédiaire entre le nodule de vasoconstriction du début et celui de vasocongestion étant à peine perceptible. L'intensité de la réaction va jusqu'à la lividité locale, par contre la suppuration centrale nous paraît moins fréquente que chez l'enfant.

Dans les affections endocriniennes on constate les faits suivants : Dans le myxœdème la résorption se fait très lentement. On constate encore après 10 et même 20 heures la présence de l'huile sous la peau. La réaction vasomotrice s'ébauche lentement et n'atteint jamais qu'un degré très atténué. Une légère rougeur, à peine sensible, persiste pendant 2 à 3 jours. Dans le Basedow la réaction est exactement inverse : résorption extrêmement rapide en 1/2 à 1 heure, réaction très intense atteignant presque toujours une lividité très marquée, rarement d'ailleurs accompagnée de suppuration, évolution de toute la réaction en 24 à 36 heures. Dans les affections ovariennes, dans le diabète, dans l'hypertension, dans le rachitisme, nous n'avons pas observé de type particulier de réaction. Dans le syndrome adiposo-génital la réaction est ralentie et plus rapprochée du type de la réaction myxœdémateuse. Dans les sclérodermies la réaction est également ralentie

Dans les affections circulatoires qui s'accompagnent d'œdème périphérique la réaction paraît également ralentie. Dans la plupart des cas, on observe une extension de la zone vasomotrice qui peut atteindre parfois le double de la zone normale. L'intensité de la réaction n'en paraît que peu influencée, en général elle est plutôt moins forte que normalement. La néphrite chlorurémique avec œdème donne une réaction ralentie et très intense. La néphrite azotémique ne modifie pas notablement la réaction. Dans les affections du foie, la réaction nous a toujours paru plus rapide et plus intense dès qu'il y avait des signes cliniques d'insuffisance hépatique (ictère, urobilinurie, syndrome de toxémie hépatique).

Les affections du système nerveux ont sur la réaction une influence variable. Dans le territoire paralysé, la réaction est lente, souvent très intense et très longue à s'atténuer. Dans les territoires atteints dans leur trophicité, la réaction évolue normalement dans le temps, mais elle donne presque toujours lieu à une réaction vasomotrice très intense et dont la persistance est souvent de plusieurs semaines.

Tels sont les caractères cliniques que présente, dans la plupart des affections rencontrées communément, la réaction du tissu conjonctif sous-cutané à l'injection d'huile térébenthinée.

Nous avons essayé de pousser plus loin l'analyse de cette réaction et de mettre en évidence les *phénomènes cytologiques* qui l'accompagnent.

A cet effet, nous avons étudié, s'il était possible, en injectant dans le nodule une proportion fixe d'une solution de sérum physiologique, d'obtenir dans ces cas par la reprise de ce liquide un nombre suffisant de cellules pour pouvoir les étudier.

L'injection du liquide doit se faire à un moment déterminé pour ne pas s'exposer à deux inconvénients, d'une part à une douleur très vive, d'autre part à une ponction blanche. En effet, si on injecte

le liquide dans la phase que nous avons appelée la phase intermédiaire entre la période d'imbibition du début et celle de vaso-congestion consécutive, on n'obtient aucun résultat. Le liquide injecté est presque complètement résorbé, et si on arrive à en retirer quelques gouttelettes, celles-ci ne contiennent aucune cellule. L'injection au début de la période vaso-congestive peut également provoquer une douleur assez vive et ramène tout au plus quelques polynucléaires. C'est à la période de déclin de la réaction vaso-congestive, c'est-à-dire 36 à 48 heures après l'injection que les résultats sont les meilleurs. A ce moment l'injection de liquide est peu douloureuse, parce qu'elle se fait dans des tissus dont la laxité a augmenté par la diminution des phénomènes congestifs et œdémateux, laxité qui, supérieure à celle des tissus normaux, permet un véritable brassage du liquide injecté à ce niveau.

En injectant 1/2 ccm de sérum physiologique 40 heures après la première piqure, dont on peut, pour des buts de précision, délimiter la surface de résorption primitive ou l'aréole d'inflammation secondaire par un petit tracé circulaire au nitrate d'argent, on arrive toujours à retirer des cellules. Le liquide injecté est laissé sur place quelques secondes, retiré et réinjecté, et on réalise ainsi un certain brassage du liquide avec lavage de la région en réaction. En général, on n'obtient finalement que la moitié à un tiers du liquide total injecté. Bien entendu, il faut rejeter toute la solution si l'issue d'une goutte de sang indique que le brassage a provoqué la rupture d'une veinule ou que l'aiguille a pénétré dans la lumière d'un vaisseau. Sauf cet incident on obtient par cette ponction que nous avons appelée la « ponction de reprise » un liquide à contenu cellulaire variable, dont les cellules sont facilement colorables et dont l'examen entre lame et lamelle ou sur frottis permet de reconnaître plus ou moins la constitution cytologique de la réaction à la térébenthine.

Dans la normale on retire par la ponction de reprise une proportion importante de polynucléaires avec quelques cellules rondes volumineuses du type moyen mononucléaire et un assez grand nombre de cellules allongées à noyau volumineux du type fibroblaste ou histiocyte. La proportion de ces éléments est assez constante dans la plupart des réactions du type normal. Si on étudie, par contre, la composition cytologique dans la réaction accélérée, on constate que la proportion des polynucléaires est beaucoup plus élevée et que ces cellules constituent la presque totalité de l'élément cytologique du nodule. Dans la réaction ralentie, au contraire, la proportion en polynucléaires est faible, et ces cellules peuvent même faire complètement défaut. On retire quelques rares cellules du type histiocyte allongé et quelques cellules rondes du type des moyens ou gros mononucléaires, certaines contenant de nombreuses vacuoles graisseuses. Enfin il est des cas où la réaction cellulaire est nulle.

En résumé, la ponction de reprise nous fournit trois types de réaction cytologique ou « cytotests ». La réaction multicellulaire à prédominance de polynucléaires ou de mononucléaires histiocytiques, la réaction paucicellulaire composée surtout de mononucléaires et la réaction acellulaire. Le premier de ces cytotests appartient surtout aux réactions accélérées et intenses, celles notamment que l'on observe chez les enfants, chez la femme enceinte, dans les affections à exanthème et dans certaines maladies infectieuses (pneumonie, érysipèle, diphtérie). La réaction acellulaire s'observe surtout chez le

vieillard, dans le myxœdème, dans le syndrome adiposogénital, dans certaines formes d'asthme essentiel, dans certaines formes de grippe toxique. La réaction paucicellulaire paraît surtout fréquente dans certaines formes d'affections chroniques, notamment de tuberculose et cachectisantes (cancer à la période avancée) et dans les affections œdémateuses d'origine cardiaque et rénale.

Dans le but de vérifier la valeur pronostique de la réaction, nous l'avons étudiée chez des malades atteints de septicémie avec toxi-infection grave et chez des malades chirurgicaux atteints d'infections qui compromettaient sérieusement le pronostic d'une intervention chez eux, notamment des péritonites purulentes et des complications méningitiques d'otites. Les résultats obtenus paraissent indiquer que la réaction est un bon indice des capacités défensives d'un organisme gravement atteint. La plupart des malades chez lesquels la réaction était du type normal ou accéléré, surtout si elle s'accompagnait d'une réaction multicellulaire à type de polynucléaires, ont guéri (sur 13 cas 2 décès). Les malades chez lesquels la réaction était ralentie ou présentait un cytotest paucicellulaire ou acellulaire, ont presque tous succombé (6 sur 7). Enfin les malades à cytotest mononucléaire ont présenté une évolution très longue à terminaison fatale dans une partie seulement des cas (3 cas sur 9 cas).

Nos essais, dans ce domaine, ne nous paraissent pas suffisants pour pouvoir en tirer des conclusions fermes.

Dès maintenant, il nous paraît intéressant d'avoir montré qu'il est possible, grâce à l'analyse du nodule de réaction à la térébenthine diluée, d'obtenir des renseignements sur les capacités réactionnelles du tissu conjonctif souscutané dans divers états pathologiques, sur l'état des forces défensives du tissu réticuloendothélial, et en général sur le comportement du connectif qui conditionne en grande partie la défense biologique et l'état réactionnel de l'organisme dans son ensemble.

RÉACTIONS DES TISSUS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES A L'HISTAMINE EN PIQURES PROFONDES ET A L'ACUPUNCTURE CHINOISE

Dans les dernières années, les observations sont devenues de plus en plus fréquentes, dans lesquelles on trouve la relation de résultats thérapeutiques obtenus dans les cas d'inflammation chronique ou de phénomènes congestifs par des interventions diverses sur les tissus conjonctifs. Les effets indéniables obtenus par des irritations portées au niveau des tissus sous-cutanés ou musculaires, soit du caractère d'une piqûre, soit du caractère d'une application vésicante ou d'une cautérisation superficielle — l'effet psychique de la mise en scène et de la douleur mis à part — ont paru longtemps absolument problématiques. Ce sont les travaux de Thomas Lewis qui ont, pour la première fois, amené dans cette question des points de vue nouveaux dont le développement devait être extrêmement fécond pour les résultats thérapeutiques ultérieurs.

Pour cet auteur, toutes les réactions circulatoires de la peau sont dues à l'excitation du territoire vasculaire local par une substance possédant des propriétés analogues à l'histamine. Contenue dans un grand nombre de cellules tant épidermiques que conjonctives ou musculaires, cette substance H, qui est un

dérivé de l'histidine, est libérée chaque fois qu'un traumatisme atteint des cellules de l'épiderme. Elle excite alors les vaisseaux locaux, dont elle amène une dilatation. Dans le cas de traumatisme étendu, l'importance des substances H libérées peut être suffisante pour provoquer, par leur passage dans le sang, des phénomènes de choc général tels qu'on les a observés très souvent chez les grands blessés.

Krogh a fait, en physiologie, des constatations absolument analogues, qui ont confirmé en tous points les premières recherches de Lewis et montré toute l'importance de la libération de substances vasodilatatrices par des interventions sur les tissus superficiels et notamment sur les tissus connectifs.

C'est à la suite de ces recherches que nous avons entrepris une double série d'expériences, toutes dans le domaine clinique, destinées d'une part à nous fournir une évaluation plus ou moins approximative de l'importance de la substance H que l'on peut libérer par des interventions simples; d'autre part, pour étudier, en nous servant de l'histamine, quels sont les phénomènes qu'on peut obtenir avec cette substance.

Pour la première de ces recherches, nous nous sommes adressé à un procédé extrêmement ancien, que le Dr Ferreyrolles (de La Bourboule) a eu le mérite d'avoir réintroduit en clinique. Ce procédé s'inspire en tous points de l'acupuncture chinoise. Celle-ci consiste à enfoncer, dans des points déterminés, des aiguilles de longueur variable pour atteindre les « King » ou canaux de communication des organes et combattre ainsi l'engorgement des vaisseaux. Ce sont, dit Vincent, dont nous suivons ici l'excellent exposé de médecine chinoise publié en 1915, nos ponctions et nos mouchetures. Il y a 308 points d'acupuncture. Les aiguilles dont on se sert peuvent être en or, en argent ou en acier et leur longueur varie de 1 cm. 1/2 à 28 cm. Pour l'application, on fait tousser le malade, on plisse la peau pour la tendre et on y enfonce l'aiguille comme celle de nos seringues.

Cette acupuncture, ou tchatchen, a fait l'objet en Europe de nombreuses études depuis son introduction au XVIIe siècle par un chirurgien hollandais du nom de Ten-Rym. Nous citerons le mémoire de Berlioz publié à Paris en 1816, celui de Garlandière en 1825, celui de Morand en 1825, celui de Churchill en 1828; enfin les travaux de Dentu, Meyraux, Remussat, Kempfer et Haime. Tous ces auteurs ont utilisé l'acupuncture pour le traitement du lumbago, de la sciatique, du rhumatisme, de coliques diverses et enfin de toute une série de maladies chroniques. La plupart d'entre eux se félicitent des excellents résultats obtenus.

Si nous en revenons aux travaux du Dr Ferreyrolles, nous constatons que lui aussi est frappé de la simplicité du traitement autant que de l'efficacité du résultat obtenu par une simple piqûre d'aiguille dans le traitement d'arthrite traumatique ou rhumatismale.

Faisant abstraction des nombreux points d'application signalés par les cliniciens chinois et nous reportant aux excellentes figures rapportées par la mission Citroën-Asie de son voyage en Chine, et aux figures moins compliquées publiées par M. Soulie de Morand, nous avons choisi une dizaine de points d'application au niveau des bras et des jambes. Comme instruments, nous avons utilisé deux grosses aiguilles à ponction lombaire, sur lesquelles nous avions porté la longueur en demi-centimètres. La plus longue de nos aiguilles avait 12 cm. Les malades auxquels nous avons appliqué ce traitement étaient tous des arthralgiques ou des myalgiques. Il s'agit en tout d'une quinzaine de malades et, chez la plupart d'entre eux, l'application a eu une efficacité très réelle. En

général, les résultats sont meilleurs quand on enfonce l'aiguille à 5 ou 6 cm. de profondeur au moins et quand on se sert d'aiguille d'un calibre mince (N° 16 à 18). L'effet obtenu se manifeste d'abord sur l'élément douleur et la sédation des douleurs est souvent immédiate. Du point de vue fonctionnel, il faut en général 5 à 6 piqûres, espacées de 2 à 3 jours, pour obtenir un résultat. Celui-ci est très bon dans les formes purement congestives (arthrite ou myalgie aiguë) considérées en clinique comme : torticolis, lumbago, sciatique, névralgies. Il est moins bon dans les formes articulaires prolongées et il a été nul dans les arthralgies chroniques avec grosse déformation osseuse radiologiquement constatée.

L'effet obtenu s'accompagne quelquefois d'une sensation de frissonnement du malade avec légère congestion de la face, notamment quand l'aiguille est enfoncée très lentement (en 5 à 10 minutes).

Nous nous sommes servi de l'histamine en solution à 1 °/₀₀. La quantité injectée a été de 1/2 à 4 cc. mélangés soit avec de l'eau, soit avec de l'adrénaline, soit avec de la novocaïne ou percaïne. L'injection d'histamine pure, dans des quantités qui dépassent 2 cc., peut donner lieu à des phénomènes de congestion et de salivation extrêmement pénibles et désagréables. L'adjonction d'adrénaline ou d'anesthésiant modifie nettement l'effet obtenu et atténue considérablement les inconvénients de l'application.

Les résultats du traitement par l'histamine dans une dizaine de cas de myalgie ou d'arthralgie aiguë ont été excellents. Tous les cas ont présenté une amélioration tellement notable que l'on peut parler de guérison apparente. Le lieu d'application de la substance ne paraît avoir que peu d'effet sur le résultat obtenu. L'injection superficielle ou profonde loco dolenti donne des résultats immédiats peut-être plus rapides, mais qui nous ont paru moins persistants que l'application à distance. Par l'adjonction de cocaïne, on obtient une prolongation de l'effet, qui ne se manifeste qu'après 6 à 8 heures, mais nous a paru persister pour une seule piqûre quelques jours de plus qu'avec la piqûre simple.

L'addition d'adrénaline à raison de 1/10e à 2/10e de cc. d'une solution à 1 °/₀₀ par cc. de solution d'histamine à 1 °/₀₀ atténue considérablement l'effet vaso-congestif intense qui suit parfois la piqûre d'histamine. Elle n'a aucun effet nuisible ou inhibiteur sur l'action ultérieure de l'histamine.

Tous les cas d'arthrite avec déformation grave, que nous avons traités (7 cas), ont présenté une amélioration passagère, mais celle-ci n'a jamais persisté plus d'une dizaine de jours après la fin du traitement.

En résumé, nous pouvons dire que l'utilisation de l'histamine dans les phénomènes congestifs aigus du muscle et de l'articulation donne des résultats souvent très remarquables, par un mécanisme dont Ravina, dans un récent mouvement médical, a bien montré toute la genèse. L'acupuncture donne des résultats analogues, peut-être moins marqués, peut-être également moins prolongés, mais, par contre, elle n'expose à aucun des inconvénients qui suivent en général, pendant les premières minutes, l'application d'histamine et, à ce sujet, il nous a paru intéressant de la mettre en parallèle avec l'histamine, d'autant plus que des travaux récents font supposer que son mécanisme d'action doit être très voisin de celui des traitements par l'histamine.

SIXIÈME PARTIE

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE SANGUINE

Contribution à l'étude du plasmocytome. (Bulletin de l'Assoc. Franç. pour l'Etude du cancer, novembre 1920.) (En collaboration avec M. P. Masson.)

Le lymphocytome malin médiastinal. (Bull. de la Soc. Anat., août 1922.) (En collaboration avec M. L. Giet).

Observation d'un lymphoblastome malin. (Bull. de la Soc. Anat., décembre 1922) (En collaboration avec MM. Giet et Solente).

Article «Sarcomes du tissu hémolymphopoiétique» in Traité du «Cancer». (Nouveau Traité de médecine, 1922, et T. V., 2 1928.)

Les tumeurs hémolipomateuses de la région interrénale. (Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'Etude du cancer, avril 1923.) (En collaboration avec M. A. Ravina.)

Traitement de certaines hémorragies par l'irradiation. (C. R. Soc. de Biologie, 1924, f. 90, N° 26, Soc. Belge d'Otologie, Rhinologie et Laryngologie, 29 juin 1924. Revue de Laryngologie, d'Otologie et de Rhinologie, N° 14, 30 juillet 1924.) (En collaboration avec M. G. Canuyt.)

Présentation d'un cas d'hémogénie. (Soc. méd. du Bas-Rhin, 29 novembre 1924.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Dissociation thérapeutique de l'hémogéno-hémophilie. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 13 novembre 1925) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Traitement de l'hémogénie. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 26 mars 1926.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Leucémie myéloide chez une femme antérieurement irradiée. (Bull. de l'Académie de Méd., 31 mars 1925, N° 13) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et Neel).

Les diathèses hémorragiques. (Strasbourg-Médical, 5 octobre 1925, f. LXXXIII, Numéro spécial des « Maladies du Sang ») (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Nosographie de l'hémogénie (Strasbourg-Médical, 5 octobre 1925, f. LXXXIII.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Hématies et plasma dans les leucémies (Strasbourg-Médical, 5 octobre 1925, f. LXXXIII.) (En collaboration avec M. Foncin.)

Dissociation thérapeutique de l'hémogéno-hémophilie. (Soc. de Méd. du Bas-Rhin, 29 novembre 1925.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Anémie pernicieuse suraiguë à réaction hémohistioblastique et à type leucémique (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, décembre 1925.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et C. Oberling).

Les leucémies à monocytes. (Revue de Médecine 1928 N° 2.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Classification des syndromes hémorragipares (La Médecine, avril 1926.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Le traitement des leucémies par les graisses. (Prix Alvarenga di Piauy, anonymat obligatoire.) (Académie de Médecine 1926).

Monocytes, Monocytoses, Leucémies à monocytes (Trialisme leucocytaire.) (Presse Méd., 1927, N° 10) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Eléments de diagnostic différentiel entre la leucémie chronique à monocytes et les autres leucémies chroniques. (Arch. des maladies du cœur, 1927, N° 3.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Le Monocyte. Cytologie et histogénèse du mononucléaire granuleux des tissus et du sang. (Annales d'Anat. path. et d'Anat. normale médico-chirurgicale. t. IV, N° 6, juin 1927). (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Les monocytoses en clinique. (Revue de médecine, 1927), (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et A. Boltz.)

Les variations des monocytes dans les maladies infectieuses. (Thèse de A. Boltz, Strasbourg 1927.)

Les leucémies à cellules binucléées. Contribution à l'étude des leucémies atypiques. (Thèse de Jocquel, Strasbourg 1930.)

Le seuil d'élimination des globules rouges. (Presse Méd., 1930.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen).

Les leucopénies. (Le Sang, 1931.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

L'agranulocytose. (Pratique Médico-Chirurgicale, 1931.)

La Reticulogranulomatose diffuse maligne. (Thèse de Grévilliot Strasbourg 1932).

Etat subleucémique au décours d'une réticulogranulomatose diffuse maligne à prédominance cutanéomusculaire. (Le Sang, 1933.) (En collaboration avec MM. L. Géry, G. Schwartz et Grévilliot.)

Hormones et anémie pernicieuse. Etude analytique et clinique du traitement de l'anémie pernicieuse par le suc gastrique. (Soc. de Méd. du Bas-Rhin, 1933.)

La Préleucémie. (Le Sang, 1933).

Leucémie subaiguë à forme anémique (Le Sang, 1933.) (En collaboration avec MM. Pr. Merklen et P. Melnotte.)

Les bases théoriques et l'application pratique du traitement des anémies pernicieuses par le suc gastrique. (Thèse de Spiegler, Strasbourg 1933).

Les leucémies. (Monographie à paraître dans la collection des *Syndromes cliniques.* En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

VI

TRAVAUX SUR LA PATHOLOGIE SANGUINE

Dans le domaine des maladies du sang et de la physiopathologie des tissus hématopoïétiques, nous avons essayé d'apporter en collaboration avec le Prof. Pr. Merklen de nombreuses contributions aux notions déjà existantes. Nos recherches ont porté successivement sur les syndromes hémorragipares, leur diagnostic, leurs éléments symptomatologiques et leur traitement ; sur le tissu réticulo-endothélial, les phénomènes de ses réactions en pathologie infectieuse et en pathologie tumorale ; nous avons notamment isolé les leucémies à monocytes, nouveau groupe de leucémies qui se place parallèlement à côté des leucémies à myélocytes et à lymphocytes, et nous avons décrit un nouveau type de tumeur d'origine réticulo-endothéliale : la réticulogranulomatose diffuse maligne.

Dans la série des globules rouges, nous avons étudié les conditions d'élimination des globules rouges par la moelle osseuse. Nous avons introduit en pathologie sanguine la notion du seuil médullaire. Nous avons étudié l'état des hématies et du plasma dans les leucémies et nous avons publié différentes formes d'anémies pernicieuses atypiques, ce qui nous a permis de reprendre et de dissocier l'ancien terme de la « leucanémie ». Enfin, nous avons établi les bases théoriques et développé les conditions pratiques du traitement actuel des anémies pernicieuses par les extraits de foie et le suc gastrique.

Dans le domaine des globules blancs, nous avons montré par un exemple particulièrement frappant. les conditions de genèse de foyers hématopoïétiques en dehors des tissus souches spécialement différenciés. Nous avons précisé les conditions d'apparition des leucémies à l'aide de certaines formes particulières, et nous avons essayé de découvrir l'apparition de la leucémie à des stades où son existence n'est pas encore évidente en clinique (préleucémie). Enfin nous avons publié certains cas de leucémies particulières, dont il n'existe pas de seconde observation dans la littérature, notamment la leucémie à cellules binucléées et la leucémie aiguë à monocytes.

Le traitement des leucémies a fait l'objet de nombreuses de nos recherches que nous avons condensées dans un travail d'ensemble couronné par l'Académie. Nous avons précisé les caractères histolo-

giques du lymphocytome médiastinal et nous avons publié le premier cas de plasmocytome connu en France. La distinction hématologique et histologique et la classification des tumeurs à point de départ hématopoïétique ont fait l'objet de plusieurs de nos publications, et nous avons vu nos propositions adoptées par la plupart des auteurs.

I. SYNDROMES HÉMORRAGIPARES

La tendance aux hémorragies relève d'états anormaux du sang bien différents dans leur nature. Une des plus importantes parmi les acquisitions récentes réside précisément dans la connaissance de cette diversité. Auparavant on groupait pêle-mêle les hémorragies qui ne font pas leurs preuves dans la diathèse hémorragipare. Le terme impliquait la prédisposition naturelle aux pertes de sang à l'intérieur des tissus ou à la surface des muqueuses ; exact en cela, il ne pouvait signifier davantage. Nous désirons exposer les syndromes qui ont émergé du cadre de l'ancienne diathèse, bien convaincus d'ailleurs que la liste n'en est pas close. Nous sommes en face d'une question en train de prendre pied ; son développement ne manquera pas de s'étendre loin.

On peut dire que les états hémorragipares représentent l'ensemble des maladies dues à un trouble de l'hémostase. Ils se distinguent par là des hémorragies que conditionne simplement la rupture des parois vasculaires, comme il arrive en cas de syphilis, de sclérose artérielle, d'endartérites septiques, d'ulcérations pariétales, etc. ; de même se distinguent-ils des effractions sanguines survenant chez les hypertendus.

Pour bien comprendre les altérations de la coagulation du sang et les syndromes hémorragipares consécutifs, il convient d'établir avant tout ce qui, dans le phénomène si complexe de la coagulation normale, est actuellement connu.

Quand, par suite de rupture vasculaire, le sang est au contact des tissus ou de l'air extérieur, toute une série d'actes interviennent pour provoquer et faciliter la formation de la fibrine, qui constitue le substratum le plus important du caillot. Cette fibrine se trouve déjà préformée dans le sang circulant, sous une forme sans doute physiquement différente : le fibrinogène, albumine du sérum qui serait d'origine hépatique. La transformation de fibrinogène en fibrine ne se réalise qu'en présence de la thrombine, appelée encore fibrinferment ou plasmase par certains auteurs. Cette thrombine est elle-même une substance complexe, à la constitution de laquelle collaborent différents éléments. Elle résulte de la combinaison, en présence de sels de chaux, d'une substance d'origine plasmatique, le thrombogène, dénommée encore sérozyme (Bordet) ou profibrinferment, à une substance sécrétée par les cellules sanguines (leucocytes, plaquettes, etc.) et vasculaires (cellules endothéliales), la thrombokinase, dénommée encore cytozyme (Bordet) ou throm-

bozyme (Nolf). On peut donc avancer que la coagulation comporte comme premier acte le passage du thrombogène à la thrombine, autrement dit du profibrinfirment au fibrinferment, sous l'action de sécrétions tissulaires ; puis, comme second acte, le passage, sous l'action de cette thrombine ou fibrinfirment, du fibrinogène préexistant à la fibrine. Différents facteurs humoraux ou cellulaires ont donc un rôle à remplir ; l'anomalie des uns ou des autres peut engendrer des états hémorragipares, dont l'ensemble représente la diathèse.

Dans les troubles de la coagulation la première place revient en effet à l'augmentation, à la diminution, au manque ou à l'altération de l'une ou plusieurs des substances variées qui contribuent à l'élaboration normale du phénomène. Il y a notamment des états de carence qui expliquent certaines tendances hémorragiques comme ils expliquent les affections spasmophiles, les troubles de l'ostéogénèse, etc. ; les hémorragies scorbutiques en fournissent la démonstration.

L'idéal serait d'arriver à rapporter les hémorragies de chaque malade à la lésion de tel ou tel des éléments nécessaires à la coagulation. Cet objectif est encore bien éloigné.

Il nous sera cependant permis d'esquisser une première catégorisation, basée sur quelques points aujourd'hui démontrés.

On a appris qu'il peut y avoir hémorragie par *modifications de l'état cellulaire*. Les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux et constituent presque exclusivement les capillaires, les cellules réticulaires dont le réseau relie les divers tissus à l'endothélium vasculaire et au sang circulant, les cellules sanguines elles-mêmes, globules blancs, globules rouges et plaquettes, peuvent subir des adultérations dont les conséquences se traduisent par des hémorragies. D'où une première division avec ses subdivisions : les hémorragies par troubles cellulaires.

On a appris ensuite qu'il peut y avoir hémorragie par *diminution des substances* qui, sans jouer un rôle actif de premier plan, sont nécessaires *par catalyse* au maintien de l'équilibre physiologique du sang, qu'il s'agisse du calcium dont la présence apparaît essentielle dans l'acte de la coagulation, qu'il s'agisse de substances du type vitamines indispensables pour le fonctionnement régulier du processus. Deuxième division.

On a appris enfin qu'il peut y avoir hémorragie par *diminution des albumines de coagulation*, notamment de la plasmase et du fibrinogène. Troisième division.

Restons-en là pour nous en tenir à l'acquit.

HÉMORRAGIES PAR TROUBLES CELLULAIRES

1° HÉMORRAGIES D'ORIGINE RÉTICULAIRE OU RÉTICULO-CELLULAIRE

En 1904, Borrel découvrait que d'une façon générale les échanges entre les tissus ne se font pas seulement par les voies sanguines, lymphatiques et nerveuses, mais aussi par des voies beaucoup plus

nombreuses, tracées sans la même netteté et de trajet mal délimité, reliant entre eux les tissus profonds (viscères, séreuses) aux tissus de surface (téguments) et chacun de ceux-ci aux vaisseaux. Ces chaînons cellulaires, dont le réseau forme ainsi un véritable plan viscéral, servent au transport de substances pigmentaires, faciles à mettre en évidence sous le microscope par leur coloration naturelle, ainsi que de différentes substances nutritives, d'où le nom de *système tropho-pigmentaire* proposé dès l'abord par l'auteur. Masson, dans des travaux ultérieurs, commencés en 1919, a montré toute l'importance de ce tissu dans la genèse de certaines tumeurs, bénignes ou malignes, de la peau et de certaines pigmentations anormales.

A l'époque où Borrel poursuivait ses travaux, Goldmann, en Allemagne, dans des recherches pour la plupart publiées après sa mort, prouvait l'existence d'un type cellulaire spécial, dont la trame réticulaire constitue le squelette de la rate, en même temps qu'il se développe abondamment dans la moelle osseuse, certains ganglions, le foie et peut-être beaucoup d'autres organes. Aschoff et Landau mirent en relief toute l'importance de ce système, qu'il dénommèrent réticuloendothélial à cause de ses rapports avec l'endothélium vasculaire. Ainsi se différenciait un nouveau tissu, étudié par les Français dans sa partie périphérique et cutanée, par les Allemands dans sa partie centrale.

Les recherches de Stephan (de Francfort) établirent, en 1919, l'accélération de la coagulation du sang à la suite de l'irritation provoquée par l'action de faibles doses de rayons X sur la rate. Des travaux ultérieurs devaient préciser que dans ces phénomènes ce sont les cellules réticulaires de l'organe qui entrent en jeu, car on se rendit compte que le tissu réticulo-endothélial sécrète une substance analogue, sinon identique, au thrombogène. On vit aussi que la déficience de cette substance provoque l'apparition d'hémorragies ; les études de Stephan, publiées dans divers journaux allemands depuis 1919, ont notamment révélé que les hémorragies de certains purpuras, de certains types d'anémie pernicieuse rentrent dans les hémorragies d'origine réticulo-cellulaire.

On est donc en droit de décrire un groupe d'hémorragies par troubles cellulaires qui a sa source dans une altération du tissu réticulo-endothélial. Sans doute n'en pénètre-t-on pas encore suffisamment le mécanisme et convient-il de se borner à les isoler à côté des autres. Cliniquement elles n'ont pas d'histoire définie ; on sait cependant que ces extravasations sanguines réalisent toutes sortes de variétés en quantité et en localisations.

2° HÉMORRAGIES D'ORIGINE ENDOTHÉLIALE OU ENDOTHÉLIO-CELLULAIRE

Elles se traduisent par des suffusions sanguines qui reconnaissent comme causes principales des troubles de la circulation capillaire, déhiscence avec diapédèse de globules rouges, sans lésion histologiquement décelable ni rupture de capillaires.

Elles se produisent sur des vaisseaux sensibilisés au chaud, au froid, aux traumas, à d'autres sollicitations extérieures. Aussi une cause minime crée-t-elle l'accident. En pratique, cette fragilité se décèle par le « signe du lacet » : une compression de 5 à 10 minutes par un garrot provoque, à son amont, des taches hémorragiques non confluentes, perceptibles surtout dans la région du pli du coude. La présence de ce signe indique un trouble de la régulation capillaire ; mais sa pathogénie ne laisse pas que d'être délicate. Plusieurs éléments interviennent. On est d'accord pour admettre une altération des cellules endothéliales des capillaires en cause, elle-même entretenue par une infection prolongée, une intoxication, un état d'anaphylaxie à des protéines variées, etc. Certains auteurs incriminent en outre une altération des vaso-moteurs et sont ainsi amenés à incriminer le déséquilibre du système vagosympathique. Mais il faut surtout retenir la concomitance ordinaire d'un état dyscrasique du sang ; plus que tous autres, les médecins français ont assis la notion de lésion endothélio-plasmatique. P.-E. Weil en fait la base de toute une série d'états hémorragipares, et Pagniez a démontré par des expériences ingénieuses que l'effet coagulant de l'irradiation de certaines zones cutanées tient sans doute à une action sur le complexe *endothélium et sang circulant.*

Nous nous rallions à la conception des hématologistes qui inscrivent à la base du processus un trouble dans l'élaboration de la thrombokinase par l'endothélium capillaire. Le signe du lacet traduit l'existence de l'anomalie endothéliale ; parfois aussi celle-ci se manifeste-t-elle par des poussées d'œdème localisé. Roskam a du reste montré qu'à côté des altérations endothéliales généralisées existent des formes parcellaires et limitées à un territoire de la surface capillaire; parallèlement la recherche du temps de saignement donne dans certains cas des chiffres différents selon les territoires.

3° HÉMORRAGIES PAR ADULTÉRATION DES ÉLÉMENTS CELLULAIRES DU SANG

A. — Hémorragies par diminution des plaquettes.

La thrombopénie ou diminution des plaquettes (hématoblastes ou globulins) représente un état anormal du sang bien étudié par Hayem et ses élèves, par Frank, par Glanzmann. Elle a été rencontrée tout d'abord dans des purpuras aigus ou chroniques. De pair avec la thrombopénie va l'irrétractilité du caillot, celui-ci devant sa rétractilité normale surtout à l'action des plaquettes (Pagniez et Lesourd). Le signe du lacet est positif dans ces cas pour certains auteurs, tels que Frank.

Ces particularités constituent les éléments essentiels de l'état isolé par P.-E. Weil sous le nom d'*hémogénie*. De tous les états hémorragipares, c'est un de ceux qui a le mieux pris corps.

B. — Hémorragies par atteinte des globules blancs.

Dans son intéressant volume relatif aux ferments des leucocytes, Fiessinger a insisté sur l'importance de l'action des leucocytes dans la constitution et la persistance du caillot. Nolf a mis en relief le rôle antagoniste des ferments antitryptiques du sérum qui permettent la conservation du caillot. Qu'un élément, toxique ou infectieux, modifie la fonction leucocytaire, et la coagulation pourra se trouver troublée ; des hémorragies s'ensuivront.

HÉMORRAGIES PAR DÉFICIENCE DES SUBSTANCES CATALYSANTES DE LA COAGULATION

Ce groupe ne comprend guère jusqu'à présent que les faits caractérisés par le déficit du calcium du sang ou par son déplacement. Ils n'ont pas encore été très étudiés à cause de la difficulté que l'on a longtemps éprouvée à doser rigoureusement la calcémie ; nous sommes maintenant mieux armés, et des études plus fructueuses pourront être entreprises. D'ores et déjà il semble bien établi que la forme sous laquelle se trouve le calcium dans le sang ne saurait être indifférente ; aussi importe-t-il, avant tout, de savoir si le calcium ionique ou ultrafiltrable suffit à assurer la coagulation du sang et dans quelle proportion.

Grâce à une intéressante technique personnelle — recalcification progressive par le chlorure de calcium du sang rendu incoagulable par le citrate de soude — Marcel Bloch a pu mesurer la coagulabilité du sang dans divers états physiologiques et pathologiques. Ce procédé rend de réels services. Son auteur est un des premiers à s'être préoccupé du dosage du calcium et à en avoir saisi la valeur. Il a mis en évidence les rapports entre la coagulation du sang et sa teneur en calcium. Cette méthode peut être considérée comme prototype pour toute une série de recherches analogues, comme celles de Wohlgemuth, visant à déterminer la déficience ou l'absence des substances dont l'action sur la coagulation, quoique indirecte comme toute action de catalyse, semble néanmoins de première importance ; tels sont le calcium (Arthus), les vitamines (Funk), les lipoïdes (Linossier), etc.

L'existence des hémorragies par hypocalcémie ne saurait plus en tout cas être révoquée en doute. D'ailleurs une observation d'Alfred Hess a trait à un cas d'hémophilie sporadique chez un garçon de 6 ans dont le temps de saignement *in vitro* put être très raccourci par l'adjonction de calcium. On y notait les attributs classiques de l'hémophilie, avec de plus une diminution du calcium du sang.

Peut-être le jour n'est-il pas lointain où on sera capable de fixer la nature des hémorragies par hypocalcémie au lit du malade. On peut se demander s'il faudra y faire rentrer les pertes de sang quelquefois signalées au cours de l'acidose, mais il est encore trop tôt pour se prononcer.

HÉMORRAGIES PAR DÉFICIENCE DES ALBUMINES DE COAGULATION

La mieux connue des albumines concourant à la coagulation est le fibrinogène. Les travaux classiques de Hayem et son école ayant attribué au foie un rôle prépondérant dans l'élaboration de cette substance, les hémorragies des hépatiques ont été longtemps prises pour exemple des hémorragies par absence ou diminution du fibrinogène. Cependant le rôle du foie dans la formation du fibrinogène est loin d'être suffisamment élucidé ; et force est d'avouer que le mécanisme des hémorragies au cours des affections de l'organe l'est encore bien moins.

Personne n'ignore que les hépatiques, les ictériques surtout, sont sujets à des accidents hémorragiques variés, relatés déjà par Hippocrate, signalés cliniquement par nombre d'auteurs et en particulier par Monneret, étudiés plus récemment par Gilbert et ses élèves, par Gouget, etc. Puis P.-E. Weil, Bocage et Isch-Wall ont essayé d'en préciser la nature biologique. Ils ont ainsi décrit un syndrome qu'ils désignent sous le nom d'insuffisance hémocrasique du foie : irrétractilité, émiettement et redissolution du caillot, diminution des hematoblastes, augmentation du temps de saignement. Se plaçant plus spécialement au point de vue des hémorragies dans les affections du foie, Fiessinger et Diaconescu estiment qu'elles doivent être attribuées bien moins à l'état du sang qu'à l'altération de la résistance des petits vaisseaux artériels et des capillaires.

Ces deux points de vue suffisent à montrer comme est délicat le problème des pertes de sang au cours des maladies du foie. Nous nous bornerons ici à fixer les caractères des hémorragies par diminution du fibrinogène.

Le caillot, dans celles-ci, n'a pas sa solidité ordinaire. Il s'émiette à sa partie inférieure par agitation du tube, et les hématies emprisonnées dans la fibrine se libèrent ; elles se tassent sous le caillot, en une couche rouge où ce dernier semble plonger. C'est le *signe de l'émiettement*, caractéristique pour certains auteurs de la diminution du fibrinogène. Mais Fiessinger et Diaconescu n'ont pas observé avec netteté cet émiettement chez leurs cirrhotiques et leurs ictériques ; ils ne nient cependant pas la fragilité du caillot.

Ce déficit se caractérise encore par un autre signe sur lequel Sabrazès et Lefrou ont les premiers attiré l'attention en clinique : la *redissolution du caillot*. On verse du sang dans un flacon d'Erlenmayer que l'on met en position couchée ; après trois ou quatre heures on le relève, et on recouvre le caillot et le sérum d'huile de paraffine stérilisée pour éviter le desséchement par évaporation ou l'autolyse septique. Avec le sang de l'individu normal, le caillot reste plusieurs jours adhérent à la paroi, sans laisser passer d'hématies dans le sérum. Avec un sang dont la fibrine est de mauvaise qualité, le caillot commence à se détacher de la paroi dès le premier jour ; les hématies fusent peu à peu dans le sérum, et le caillot se redissout ; le processus s'accentue durant quelques jours et finit par modifier la forme du caillot.

Si l'on admet les attributs des hémorragies par altérations du fibrinogène, il n'est plus permis, après les résultats publiés par Fiessinger et Diaconescu notamment, de dire que les hémorragies des hépatiques relèvent de la même formule biologique. Certaines des particularités propres aux lésions du fibrinogène peuvent certes s'y observer, et en cela P.-E. Weil et ses collaborateurs sont dans le vrai. Mais elles ne suffisent pas à résoudre le problème. Quoi qu'il en soit, il n'en demeure pas moins que chez les hépatiques le caillot n'a pas sa solidité normale et que, pour cette raison, leurs hémorragies ont peine à se tarir.

Nous avons passé en revue, en les schématisant pour les besoins de la cause, les diverses variétés d'hémorragies aujourd'hui élucidées et liées au fonctionnement défectueux ou au déficit d'un des éléments intervenant dans le phénomène de la coagulation. Il ne faudrait pas supposer que dans la pratique les choses soient catégorisées avec la rigueur que refléterait cet exposé. Sans même tenir compte des facteurs inconnus qui concourent à la coagulation, on ne doit pas oublier la possibilité des vicariances ou réactions secondaires capables de prêter main-forte à une hémostase défaillante. Suivant les circonstances, la vaso-constriction se fera plus active, la poussée thrombo-leucocytaire plus fournie, les sécrétions endothéliales ou réticulaires plus abondantes, etc. La nature est riche en processus défensifs ; c'est surtout en face d'un danger imminent comme l'hémorragie qu'elle s'empresse de les mettre en œuvre. Aussi bien ne saurait-on, sans froisser la vérité, réduire au trouble d'un élément isolé l'altération d'un acte complexe comme l'hémostase spontanée. Et par suite ne saurait-on toujours conclure, devant une hémorragie donnée, que seul tel ou tel facteur en soit responsable.

* * *

De ce que nous expliquons plus haut il ressort que les syndromes communément observés en clinique sont des syndromes complexes. Nous les passerons rapidement en revue.

HÉMOPHILIE

Sous le nom d'hémophilie on décrit un état diathésique hémorragique spécifié par une prédisposition aux hémorragies provoquées. Ses caractères cliniques sont trop connus pour que nous nous y appesantissions.

Saignement abondant et souvent intarissable à la moindre plaie et au moindre choc. Il y a bien aussi tendance aux hémorragies spontanées, mais tendance faible.

Affection souvent familiale et héréditaire, l'hémophilie ne frappe que les hommes ; mais elle se transmet par les femmes d'une génération à l'autre. L'hérédité manque dans environ la moitié des cas. Les femmes peuvent être atteintes aussi, dans des proportions d'ailleurs

diversement évaluées. De Bovis a insisté sur cette hémophilie féminine, à une époque, il est vrai, où l'hémogénie était inconnue, ce qui oblige à reviser la question.

Prédilection pour les pays froids, pour les Anglo-Saxons et la race juive.

Hémorragies plus persistantes qu'abondantes. Localisations électives à la pituitaire et aux gencives, ainsi qu'au niveau des autres muqueuses et cavités naturelles ; fréquence des hémorragies cutanées et interstitielles, comme des hémarthroses.

Diagnostic aisé dans les cas francs ; possibilité de toutes sortes d'erreurs dans les formes frustes (hématomes pris pour des sarcomes ; hémorragies rattachées faussement à une infection ; extravasation sanguine du genou considérée comme tumeur blanche, etc.).

Gravité d'autant plus marquée que le sujet est plus jeune. Dans les premières semaines de la vie, l'affection ne pardonne guère ; des enfants meurent de perte de sang par le cordon, des suites de l'opération du phimosis, etc. Pronostic encore très réservé dans la seconde enfance et l'adolescence. Avec les années les hémorragies s'espacent et diminuent ; mais des reprises graves sont toujours à redouter.

Insistons surtout sur les caractères biologiques de l'hémophilie, de connaissance moins répandue que les précédents.

Le point essentiel est le retard de la coagulation, bien établi par Sahli et par P.-E. Weil. Le sang, retiré par ponction veineuse dans des tubes à hémolyse, reste liquide de une à plusieurs heures. A la longue la coagulation se fait, mais suivant le type plasmatique : au lieu que les globules s'amalgament avec la fibrine pour constituer le caillot normal, ils tombent au fond, les rouges sous les blancs ; au-dessus d'eux s'agglomère la fibrine en une petite masse blanc-jaunâtre. Ce caillot fibrineux se rétracte comme le caillot normal ; comme lui il ne se redissout pas.

C'est donc le retard de la coagulation qui provoque les hémorragies de l'hémophilie. Il est à noter à ce propos que la section nette des téguments, que la piqûre du lobule de l'oreille par l'épreuve de Duke ne donnent pas lieu à hémorragies ; la coagulation s'y poursuit dans le temps normal. De même il est loisible de pratiquer des prises de sang dans la veine sans que soit à redouter la production d'une hémorragie.

On distingue deux types d'hémophilie, et ceci encore demande quelques explications.

a) Le type *héréditaire et familial*, le plus anciennement connu et le plus grave, comporte le temps de coagulation le plus long. On le traite en inoculant du sérum normal, qui accélère la coagulation par l'apport d'un élément déficient chez l'hémophile ; il ne réussit pas toutefois à ramener la coagulation à son taux régulier. Le traitement ovarien donne parfois des résultats.

Ajoutons que la coagulation d'un sang normal est retardée par l'inoculation d'un sérum hémophile, ce qui prouve que ce dernier contient une substance retardante de la coagulation (antithrombine).

b) Le type *individuel et sporadique*, qui se manifeste d'ordinaire à l'âge adulte — hémophilie acquise en opposition avec l'hémophilie transmise — provoque des hémorragies moins durables, moins fréquentes et moins graves que le type précédent ; les suffusions profondes, viscérales ou articulaires, n'existent pour ainsi dire pas. Il y a souvent de légers troubles de la fonction hépatique, avec état cholémique. La coagulation se réalise en une heure au maximum, de même que la sédimentation. Ce retard de coagulation se corrige facilement par l'injection de sérum normal ; il lui cède complètement. Le sérum de ce type hémophilique ne modifie pas la coagulation du sang normal.

HÉMOGÉNIE

La caractéristique de l'hémogénie est la prolongation du temps de saignement. Le temps de coagulation, par contre, se montre normal. De plus, il existe une diminution des plaquettes, une irrétractilité du caillot qui, en général, se redissout après 24 à 48 heures dans le sérum. Dans bien des cas, on peut observer, dans l'hémogénie, le type de la coagulation plasmatique : globules rouges, blancs et plaquettes se sédimentant au lieu de se fondre les uns avec les autres pour former un caillot compact. Il existe enfin une série de signes de sensibilité endothéliale (signe du lacet, signe de la piqûre), qui indiquent l'atteinte des cellules endothéliales dans cette affection.

HÉMORRAGIES PAR DYSCRASIES D'ORIGINE VISCÉRALE

Nous avons déjà abordé l'étude des hémorragies au cours des maladies du foie. Ce groupe d'hémorragies, dont l'ictère grave apporte le témoignage le plus classique, a souvent sollicité l'attention des cliniciens. La pathogénie, nous l'avons dit, est délicate à déterminer, exception faite pour les cas relativement rares de rupture vasculaire. Que le sang des hépatiques présente des altérations notables, que le caillot une fois constitué soit le siège d'anomalies ultérieures spéciales, que les parois capillaires soient fragilisées, tout cela est exact ; mais dans tout cela rien ne décèle la cause première de l'hémorragie. et rien non plus n'autorise à échafauder chez les hépatiques un syndrome de dyscrasie sanguine comparable à ceux de l'hémophilie et de l'hémogénie.

Le foie n'est d'ailleurs pas le seul organe dont les lésions soient susceptibles de devenir hémorragipares. On connaît les hémorragies des néphrites que M. Bloch, que P.-E. Weil et O. Claude, que d'autres auteurs ont bien étudiées. Langeron et Bocca, se basant sur une observation personnelle et des observations antérieures, se sont demandés si les néphrites sont capables à elles seules de créer une tare sanguine ; ils concluent qu'elles interviennent surtout à titre de facteurs aggravants. On connaît les hémorragies de certaines pneumopathies, des bacilloses surtout (Bezançon et ses élèves, Fischl,)

celles des infections, etc. Des modifications sanguines plus ou moins semblables à celles des maladies du foie s'y observent, moins marquées d'ailleurs et plus irrégulières ; mais elles suffisent à montrer l'impossibilité de décrire un syndrome sanguin propre à tel ou tel organe.

Concluons donc à l'existence de dyscrasies sanguines capables de devenir hémorragipares au cours de maladies à déterminismes variés, en mettant en bonne place les toxi-infections. Le plus souvent ce sont les infections graves qui revêtent l'allure hémorragique, sans que nous connaissions la pathogénie du processus. Les microbes interviennt-ils par eux-mêmes ou par leurs toxines ? Interviennent-ils en créant des troubles du métabolisme ? Impossible de répondre à ces questions comme à toutes autres qui seraient formulées sur le même objet. Encore est-il loisible d'imaginer, ici ou là, une part qui reviendrait à des phénomènes de sensibilisation et d'anaphylaxie analogues à ceux qu'il nous reste à envisager.

HÉMORRAGIES PAR SENSIBILISATION ET ANAPHYLAXIE

Il y a des états hémorragiques par sensibilisation à des protéines ou toxines exogènes. C'est sous cet angle que nous apparaissent aujourd'hui les purpuras éclos après l'ingestion de certains aliments, après des périodes de fatigue, etc. ; — nous ne disons pas tous ces purpuras, mais certains d'entre eux. La coexistence de purpura avec des poussées de maladie de Quincke prouve le bien-fondé de cette conception.

Pour pouvoir incriminer le choc, il est indispensable de mettre en lumière ses attributs sanguins. Si l'on veut bien se rappeler que parmi eux prend place la diminution de la coagulabilité, on conçoit aisément que l'exagération du phénomène conduise à l'hémorragie. De même est allongé le temps de saignement, et parfois se montre positif le signe du lacet. Comme chez tous les sujets à choc, le terrain joue un rôle primordial : troubles endocriniens, dystonie des nerfs végétatifs, etc.

Le prototype de cette variété d'hémorragie est le purpura anaphylactique décrit par Glanzmann et étudié récemment par Hanns et Weiss, par Tasso, par de Lavergne et Bize. Avec cette forme ne sont vraisemblablement pas sans parenté les purpuras survenant chez les sujets à déséquilibre vago-sympathique, qui paraissent répondre pour une part aux anciens purpuras hystériques. Il n'est pas impossible non plus que des purpuras infectieux, souvent associés à de la thrombopénie, ne soient conditionnés par un trouble de la vaso-régulation capillaire.

* * *

Nous nous en tenons à ces quatre formes de la diathèse hémorragipare. Les grandes lignes de leur histoire sont assez nettement tracées pour que leur autonomie s'affirme. Mais elles ne représentent à coup sûr qu'une partie de la diathèse ; à côté d'elles il y a encore

beaucoup d'inconnues. Témoin les états frustes, ne consistant qu'en épistaxis, en métrorragies ou même en troubles ménorrhagiques, où seules se constatent de légères modifications des temps de saignement et de coagulation et qui échappent à toute classification.

Pour pousser plus à fond, sans doute ne suffira-t-il pas de mieux pénétrer le mécanisme de la coagulation. Il conviendra de préciser ses rapports avec les autres facteurs qui régissent l'équilibre vasculo-sanguin : état physico-chimique du plasma et du sérum, état des parois vasculaires et de l'endothélium, innervation vaso-motrice, conditions du dynamisme circulatoire, etc.

SÉMÉIOLOGIE ET TRAITEMENT DE L'HÉMOGÉNIE

Nous avons publié dès 1924 un cas particulièrement net d'hémogénie. Il s'agit d'une femme soignée depuis une dizaine d'années pour des accidents hémorragipares multiples et qui était arrivée à un état d'anémie extrêmement prononcée. Le temps de saignement de 21 minutes, le temps de coagulation normal, la diminution du nombre des plaquettes et l'irrétractilité du caillot donnent à ce cas tous les stigmates de l'hémogénie.

La malade a été notablement améliorée par une irradiation par les rayons X d'un territoire de surface cutané étendu.

Méthodes de traitement

Les résultats thérapeutiques les plus constants sont obtenus par l'irradiation à doses faibles de larges surfaces cutanées, par l'hétéro-hémothérapie et par les injections intra-veineuses de sels de calcium. On arrive ainsi quelquefois à dissocier les éléments hémorragipares d'origine différente, qui sont susceptibles de créer des complexes hémorragipares tels que l'hémogénohémophilie.

II. TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

a) LA NOTION DU TRIALISME LEUCOCYTAIRE

Le tissu réticulo-endothélial a pris place en pathologie depuis les travaux de Aschoff et de son école. De son introduction en pathologie découlent trois grands faits :

— la notion d'une cellule autonome susceptible de jouer un rôle individuel en physiologie normale et pathologique ;

— la notion de phénomènes réactionnels propres à ce tissu dans une série de maladies infectieuses ou de troubles du métabolisme ;

— la notion d'une pathologie tumorale dont le point de départ retrouve comme souche matricielle ce tissu ou les cellules qui en dérivent.

Nous nous sommes efforcé d'en vérifier l'exactitude et le résultat de nos recherches se trouve condensé dans une série de travaux.

LE MONOCYTE

Morphologie des monocytes

Le monocyte constitue l'élément le plus grand du sang circulant ; il atteint 12 à 20 μ (Nægeli). On en compte 4 à 8 % dans le sang normal.

Le *noyau* est volumineux, peu coloré en comparaison de celui des lymphocytes, dépourvu de nucléole distinct par opposition aux mêmes lymphocytes dont les nucléoles sont toujours très nets. Il est composé d'un réseau chromatinien très fin, disposé en poussière, en grumeaux ou en délicates striations. Sa forme varie avec l'âge, ce que Nægeli considère comme pathognomonique. D'abord rond ou ovalaire, il tend progressivement à l'incurvation réniforme et à la lobulation, et prend parfois l'aspect en fer à cheval. En même temps, la basichromatine se condense et s'épaissit en blocs inégaux. C'est à leurs formes de maturation et de sénescence que correspondent les « formes de transition » d'Ehrlich. En réalité, il ne s'agit que de variétés d'après l'âge d'une même espèce strictement autonome, le *monocyte.* Dans certains cas pathologiques, surtout dans des cas de dégénérescence ou d'évolution précipitée, le noyau prend un aspect spongieux. Pour Ferrata, il s'agit là de formes monocytaires ancestrales représentant un type cellulaire spécial ; mais cette question prête encore à de nombreuses discussions. En résumé, le noyau monocytaire se différencie par l'absence ou la rareté du nucléole, par la finesse du réseau chromatinien, par les modifications morphologiques du noyau avec l'âge de la cellule. Ces attributs sont ceux qui soulignent le mieux la personnalité du monocyte. Ils distinguent notamment le noyau monocytaire du noyau myéloblastique, avec lequel il a été longtemps confondu et qui offre un réseau chromatinien plus dense avec de nombreux nucléoles.

Le *protoplasma* spécifie également le monocyte. Il se teinte au Giemsa en gris cendré, « düstergrau » (Nægeli) ou gris de ciel d'orage, contrastant avec le cytoplasme du lymphocyte, qui apparaît en bleu ciel ; il donne un ton mélangé de gris et de bleu à la coloration panoptique, se montrant donc moins basophile que le cytoplasme franchement bleuâtre du lymphocyte.

On y trouve, dans la majorité des cas, des granulations très menues, plus ou moins denses et volumineuses, régulières dans les formes normales, irrégulières dans les formes pathologiques. C'est un des mérites de Nægeli d'avoir reconnu cette granulation de la cellule monocytaire et de l'avoir même notée à l'ultramicroscope dans les cellules incolores ; il l'a vue, il est vrai, aussi dans de très rares lymphocytes. Aubertin et Chabanier, reprenant la question, ont montré que les granulations, sans être absolument spécifiques, s'observent avec une électivité remarquable dans les moyens mononucléaires et pour une certaine pro-

portion les grands ; ils font une différence entre les granulations d'inégal volume. A notre avis, l'ensemble de ces cellules constitue précisément les monocytes. Mlle Sabin, de son côté, a insisté sur l'intensité de la chromophilie de ces éléments structuraux du monocyte par les colorants vitaux. Il ne faut donc pas considérer que le mononucléaire possède un corps protoplasmique homogène ; on y voit, au contraire, dans la plupart des cas, une poussière de granulations qui le farcit en totalité et dont, par le Giemsa poussé à fond, la coloration devient des plus nettes. Il est démontré aujourd'hui que les granulations des monocytes sont amphophiles, avec affinité azurophile comparable comme intensité à l'affinité neutrophile des granulations de la majorité des polynucléaires. Bétancés a fait un certain nombre d'expériences pour élucider les propriétés physiologiques et les caractères biochimiques de ces granulations.

Toutefois, la question des granulations des monocytes n'est pas encore définitivement au point. On s'est, en effet, rendu compte ces derniers temps (Hoff) que ces granulations, malgré leur fréquence, ne sont pas d'observation régulière. Nous pensons qu'elles répondent à un état fonctionnel déterminé de la cellule. Aussi leur absence, d'ailleurs rare, ne saurait-elle faire rejeter l'idée de monocytes.

Le protoplasma, surtout dans les formes peu évoluées, garde encore un état semi-liquide et visqueux. Il en résulte une grande variabilité de forme. La cellule pousse des prolongements pseudopodiques effilés ou étalés, qui lui confèrent parfois une apparence allongée représentant l'allure endothélioïde vue par Ferrata ou même une apparence étoilée. Certains auteurs l'ont qualifiée d'amiboïde, expression exacte, employée notamment par Chauffard et Mlle Bernard, qui n'ont pas manqué de mettre en relief cet aspect objectif à une époque où la notion de monocyte n'était guère répandue. Pareil aspect s'observe surtout dans les leucémies à monocytes ; l'état de diffluence du protoplasma en arrive, dans certaines images, à la destruction des formes cellulaires habituelles et à une histolyse plus ou moins complète. Si cependant la motilité sur place des monocytes peut devenir très marquée, leur mobilité de déplacement ne semble jamais très accusée.

Les formes toutes jeunes des monocytes se désignent sous le nom de *monoblastes*. Elles se rapprochent beaucoup morphologiquement des myéloblastes et des lymphoblastes, au point que le diagnostic différentiel est des plus difficiles. Il n'est en général possible que grâce à la présence concomitante de monocytes.

Mlle Sabin a vu chez l'embryon de poulet les monocytes se détacher de la paroi intérieure des vaisseaux. Elle a retrouvé ces mêmes cellules dans le sang de l'homme adulte, où elles peuvent présenter deux aspects, de prime abord dissemblables.

D'une part, le *grand monocyte*, qui correspond au grand mononucléaire d'Ehrlich. C'est une très grande cellule presque toujours ronde, avec un noyau excentrique également plus ou moins arrondi.

Son protoplasma contient une infinité de petites particules de mêmes dimensions, qui prennent fortement le rouge neutre. Dans les cellules jeunes, un espace clair au centre du corps cytoplasmique indique l'emplacement du centrosome. Ces cellules sont peu mobiles. Elles se distinguent des myélocytes neutrophiles en ce que leurs particules sont plus petites et prennent une teinte différente au rouge neutre.

D'autre part, les *cellules de transition,* de forme et de volume beaucoup plus irrégulières que les précédentes, qui sont bien plus variables tant dans leurs particules que dans leurs contours, sans cependant se déplacer beaucoup plus. Les particules varient énormément de volume au point d'affecter la forme d'une fine poussière comme celle de gros blocs susceptibles de se vacuoliser. Ce dernier aspect correspond à une exaltation des fonctions phagocytaires de la cellule. Rouge jaune et vert Janus teignent également bien ces particules. On peut, de plus, déceler de fines mitochondries dans le protoplasma.

Or, Mlle Sabin a pu se rendre compte que, dans plusieurs cas normaux et pathologiques, cette seconde variété de cellules représente la forme évoluée, particulièrement active et phagocytaire, de la première.

Les monocytes donnent la réaction des oxydases de façon inconstante et presque toujours atténuée. Elle va de pair, en général, avec la présence de granulations, traduisant le même état fonctionnel que ces dernières. Il est impossible d'y trouver un élément de diagnostic différentiel.

De cette description découle la nécessité de distinguer nettement deux ordres de cellules. D'une part, les *monocytes,* se présentant sous forme de mononucléaires à noyau spécial et à protoplasma très souvent granuleux ; de l'autre, les vrais *agranulocytes,* constitués par les lymphocytes, petits, moyens et grands, à protoplasma homogène et à noyau plus ou moins condensé.

Détaillons, en terminant, les signes différentiels permettant de reconnaître les monocytes et d'éviter la confusion avec les autres types leucocytaires.

Les *monocytes* affectent la forme de grands éléments mononuclées, mesurant de 12 à 20 µ. Leur protoplasma, peu ou pas basophile, contient des granulations azurophiles en plus ou moins grand nombre ; mais on sait aujourd'hui qu'elles peuvent faire défaut. Leur noyau varie avec l'âge de la cellule ; d'abord ovalaire, il s'incurve peu à peu et tend à se creuser en fer à cheval ; le réseau chromatinien est lâche et demeure pâle avec toutes les colorations ; la basichromatine revêt une disposition grillagée. Ce sont les granulations azurophiles et les aspects successifs du noyau qui aident le mieux au diagnostic.

Ce dernier se pose avec diverses autres cellules.

Avec les *myélocytes.* — De même grandeur que les monocytes, ils ont comme eux un protoplasma riche en granulations ;

mais celles-ci sont, suivant les cas, neutrophiles, éosinophiles ou basophiles et jamais azurophiles. Leur noyau, arrondi, ovalaire ou même incurvé au début, se lobule à mesure que la cellule évolue ; il est pâle et pauvre en chromatine ; sa basichromatine se dispose en fines bandelettes parallèles ou entrecroisées ; il renferme des nucléoles nets, mais sans paroi bien délimitée. Les myélocytes se différencient donc des monocytes par les modalités de coloration des granulations, par le noyau qui perd de sa régularité en vieillissant jusqu'à se présenter sous forme de lobules juxtaposés, par la disposition réticulaire ou striée de la basichromatine, par la présence de nucléoles.

Avec les *myéloblastes*. — De mêmes dimensions que les monocytes et les méylocytes, ils ont un protoplasma dépourvu de granulations. Leur noyau, assez analogue à celui des monocytes par sa structure chromatinienne, se distingue de ce dernier en ce que sa forme et sa disposition se modifient avec l'âge de la cellule ; de plus, il contient des nucléoles nombreux.

Avec les *lymphocytes*. — Plus petits que les monocytes, ils ont un protoplasma réduit et basophile. Leur noyau occupe les quatre cinquièmes environ de la surface cellulaire ; il prend vivement les colorants, ce qui tient à l'abondance de sa basichromatine. Celle-ci a tendance à s'agglomérer en petits blocs qui dessinent des images diverses, en rayons de roue par exemple, caractéristiques avec la position polaire du noyau de la variété plasmocytaire.

Avec les *lymphoblastes*. — Les affinités tinctoriales du noyau et du protoplasma des monocytes et des lymphoblastes se rapprochent, surtout lorsque les deux éléments sont encore au début de leur maturation ; les aspects nucléaires sont, de part et d'autre, ovalaires ou arrondis. Aussi le diagnostic se montre-t-il délicat. Le polymorphisme des contours cellulaires, la tendance fréquente à l'histolyse plaident en faveur du monocyte.

Nous n'établissons pas le diagnostic des monocytes avec les *grands mononucléaires*. Ces derniers ne sont pas, à nos yeux, des éléments autonomes. On englobe en particulier sous ce nom, d'une part les *grands lymphocytes*, qui ne diffèrent des lymphocytes ordinaires que par les plus grandes dimensions du protoplasma — de l'autre, les *monocytes* dépourvus de granulations, qui se reconnaissent dès lors aux caractères de leur noyau exposés plus haut, lesquels ressemblent fort à ceux en général attribués aux noyaux des grands mononucléaires. Remarquons que, dans sa classification, Ferrata ne parle pas de grands mononucléaires. Lambin spécifie que l'on réunit souvent les grands mononucléaires et les formes de transition dans le groupe des monocytes, ce qui répond aux idées développées ici, ainsi qu'à celles de Nægeli.

Les *grands mononucléaires* constituent donc, sous des formes morphologiques assez analogues, des types leucocytaires différents; on aurait tort de conserver cette expression, dans laquelle se confondent les représentants de lignées cellulaires distinctes.

Discussion sur la présence des monocytes dans le sang adulte

Ce n'est pas d'aujourd'hui que différents hématologistes reconnurent avec plus ou moins de netteté la nature spéciale des cellules qui devaient être dénommées monocytes [1]).

On trouve déjà signalées ces cellules sous le nom de grands mononucléaires dans la classification des leucocytes de Schultze. Cet auteur, s'appuyant sur les travaux de Jones, Robin, Virchow, en fait sa deuxième variété de globules blancs ; il leur reconnaît des dimensions plus grandes que celles des hématies, un noyau arrondi et un protoplasma net et large.

A l'époque où le dualisme d'Ehrlich réunissait le plus grand nombre des suffrages, en 1904, Türk parle « de cellules particulières qui présentent les éléments d'un système leucopoïétique rudimentaire » ; il les rapproche cependant du système myéloïde et, en 1912, les fait dériver des myéloblastes. Banti souscrit, en 1906, aux particularités du monocyte ; mais il le fait naître de la grande cellule hyaline de la moelle, de la cellule appelée plus tard myéloblaste par Nægeli. Hynek, en 1912, considère le monocyte comme « un troisième type cellulaire autonome et irréversible du sang circulant » ; pour lui, cet élément provient du tissu lymphadénoïde et du tissu splénique ; s'il proclame l'existence de splénocytoses, il n'admet pas celle de splénocytoleucémies, la cellule ne possédant pas de tissu matriciel propre.

Divers auteurs, on le voit, envisageaient donc de longue date l'autonomie des monocytes dans le sang circulant en raison de la morphologie particulière de l'élément.

Il semble toutefois que les monocytes, avant d'avoir acquis leur individualité, aient été surtout confondus avec les *myéloblastes*, formes ancestrales des granulocytes. Nægeli sut particulièrement bien en marquer les différences, et ses données furent en général reconnues exactes par d'autres hématologistes : disposition particulière du réseau chromatinien pour chacune des deux cellules, dissemblances morphologiques dans l'évolution des noyaux, existence dans le protoplasma amphophile des monocytes de granulations azurophiles.

Mais, si sur tous ces points de cytologie l'entente apparaissait possible, deux autres problèmes se posaient qui suscitèrent de profondes divergences : celui des *granulations* et celui de la *genèse des monocytes*.

Lorsque Michaelis et Wolff eurent fait connaître les granulations azur, on en discuta tout l'abord la spécificité et la nature.

Les hématologistes les plus qualifiés, Ehrlich en première ligne, puis Nægeli, Schridde, Pappenheim en Allemagne, Levaditi en France, nièrent au début la présence de vraies *granulations ;* ils

---

(1) Pour plus de commodité, nous ne nous servirons que de ce terme, même en parlant des auteurs qui ont vu la chose avant le mot.

invoquèrent notamment un trouble fonctionnel du protoplasma qui donnerait naissance à des pseudo-granulations. On fut cependant bientôt obligé de se rendre à l'évidence ; l'existence de granulations absolument spéciales et nettes ne pouvait se nier. Récemment, dans ses recherches par les colorations vitales, Mlle Sabin a néanmoins fait voir à quel point ces granulations sont sujettes à varier dans leurs dimensions et leur chromatophilie, selon l'état fonctionnel de la cellule. Ces constatations prouvent que les particules, dont l'étude a présenté de si grandes difficultés, apparaissent susceptibles de fréquentes modifications spontanées.

Mais, même admise leur existence plus ou moins régulière, des interprétations variées surgissent sur leur nature exacte. En émettant leurs diverses opinions, les auteurs se sont manifestement préoccupés d'en faire de nouveaux arguments capables d'étayer leurs idées préconçues sur la signification des monocytes.

Les dualistes rattachaient les granulations azur à celles de la série myéloïde, qu'ils continuaient à opposer à la série lymphatique. Les uns les regardaient comme des granulations neutrophiles (Ehrlich, Schleip, Chosrojeff, Herz, etc.), d'autres comme des granulations proneutrophiles (Hynek, Klein), d'autres enfin comme des granulations neutrophiles rudimentaires (Türk).

Les unicistes, convaincus de l'identité de la composition protoplasmique des éléments lymphoïdes et myéloïdes, ne voyaient évidemment pas le besoin d'ouvrir ce chapitre nouveau pour les granulations azur et les rangaient à côté de toutes les autres (Grawitz, Gulland, Kardos, Hammerschlag, Bergel, Lindberg, Arneth, Ferrata, Zoja, Dominici, etc.).

Certains auteurs enfin, tout en demeurant dualistes selon l'opinion d'Ehrlich, considéraient que les granulations azur n'empêchaient pas les monocytes de rentrer dans la série lymphoïde (Helly, Benjamin).

Aussi bien, si l'on s'en tenait aux anciennes formules hématologiques, fallait-il assimiler les monocytes à tels ou tels des éléments blancs classiquement connus. C'étaient des myélocytes atypiques pour Ehrlich, Einhorn, Rubinstein, des myéloblastes pour Nægeli des myéloblastes mûris pour Ziegler, Heinz, Klein, des myéloblastes atypiques pour Türk, des mononucléaires d'origine myélogène pour Jagic, Weicksel, Schleip, Scott, Sternberg, Chosrojeff, Pichram, Frehse, des lymphocytes d'origine splénique pour Helly, Schridde.

Cependant, Pappenheim émit bientôt une opinion toute différente. Sans doute ne l'exprima-t-il pas avec une absolue netteté. De ses publications il ne ressort pas moins que la nature si spéciale de leurs granulations doit conférer, à son avis, aux cellules en question une place à part au milieu des autres leucocytes. Par l'étude des granulations, il arrivait donc à la conception de l'autonomie des monocytes du sang adulte.

Mais le système monocytaire ne pouvait apparaître solidement établi tant que n'étaient pas déterminés l'origine et le lieu de formation

des monocytes. Ainsi fut-on conduit à aborder la question difficile entre toutes de leur genèse histogénique.

La théorie de Nægeli fut une de celles qui retint le plus l'attention. Ses recherches sur la *genèse des monocytes* devaient malheureusement atténuer la portée doctrinale de son remarquable travail de dissociation. Il admit que, par l'intermédiaire du monoblaste qu'il avait également identifié et décrit, le monocyte provient toujours de la moelle osseuse ; une cellule originelle médullaire, le myéloblaste, était à la base des monocytes comme des granulocytes. Le groupe monocytaire n'apparaissait ainsi, à tout prendre, que comme une différenciation secondaire et bien délimitée du système granulocytaire. Semblable conception ne fut pas confirmée par la plupart des autres auteurs.

C'est sans succès non plus que d'autres hématologistes tentèrent de chercher l'origine des monocytes dans la série lymphatique. Aussi tous ceux qui, forts de l'aspect spécial des monocytes adultes et de leurs granulations si difficiles à interpréter, inclinaient à leur individualisation, devaient-ils se heurter à la complexité du problème génétique. « Trialistes pour le sang adulte, ils restaient unicistes ou dualistes pour l'hématopoïèse. » (Wollenberg.)

Discussion sur le tissu matriciel des monocytes

L'autonomie du groupe monocytaire dans le sang adulte étant admise, le plus naturel était d'imaginer pour les monocytes un tissu matriciel autonome, comme en possèdent les éléments des autres groupes leucocytaires. Beaucoup d'auteurs y ont songé ; mais pendant longtemps ils ont été arrêtés par les difficultés techniques qui les empêchaient d'obtenir des preuves histologiques ou embryologiques sur lesquelles s'appuyer. Aussi en étaient-ils réduits à des hypothèses ou à des interprétations erronées.

Pappenheim a tout simplement envisagé pour sa cellule-mère indifférenciée un potentiel triple, grâce auquel en dériveraient, à côté d'autres leucocytes, les monocytes ; il suppose même que ceux-ci pourraient ne représenter qu'un aspect évolutif, d'autant que leur « comportement lympho- ou leucoblastique » ultérieur n'est nullement invraisemblable. La cellule-mère unique serait donc à l'origine des granulocytes, des agranulocytes et des monocytes. Si bien que, tout en proclamant le polymorphisme des cellules sanguines évoluées, Pappenheim n'en reste pas moins, au fond, un uniciste monophylétique.

Maximow, dont les études morphologiques et les ingénieuses cultures tissulaires ont éclairci beaucoup de points obscurs, décrit comme monocytes une partie de ses polyblastes et la majorité de ses histiocytes. Aux premiers, il attribue une origine purement lymphocytaire ; aux seconds, par moitié environ, d'une part une origine lymphocytaire et d'autre part une origine réticulo-endothéliale. Cela revient à dire que les trois quarts des monocytes dérivent des

lymphocytes qui, dans l'idée de l'auteur, dominent la phylogénèse des globules blancs. Seul le quart restant des monocytes, naissant du tissu réticulo-endothélial, jouirait d'une provenance autonome. Cette formule, encore imprécise dans son ensemble, laisse une impression quelque peu hésitante ; mais elle ne fait pas, comme Ehrlich et son école, complète litière de la notion d'un système monocytaire bien différencié.

D'autre hématologistes, Dominici, Mallory, Weidenreich, Downey, ont plus encore insisté sur l'autonomie parallèle des systèmes vaculo-sanguin et conjonctivo-sanguin. Mais on doit leur reprocher une généralisation trop poussée. S'ils admettent l'origine endothéliale des mononucléaires du type monocyte, ils l'étendent aussi aux grands mononucléaires non granuleux, dont certains font pour nous partie du système lymphoïde, réunissant l'ensemble de ces éléments dans le groupe des cellules lymphoconjonctives. C'est dénier par excès toute spécificité à la genèse des monocytes, à l'inverse de Maximow, qui en arrive à la dénier par défaut. Marchand et ses élèves reconnaissent de même l'origine endothéliale de tous les mononucléaires. Ils admettent, de plus, la possibilité de l'origine périthéliale de tous les globules blancs. Il y aurait là pour eux la preuve de l'origine conjonctivo-vasculaire d'une portion des leucocytes, en même temps que celle d'une potentialité évolutive particulière des tissus adventiciels et vasculo-endothéliaux.

Tous les auteurs ne regardaient toutefois l'origine extra-médullaire et extra-ganglionnaire de certains leucocytes que comme une éventualité plus ou moins rare. Pour la plupart, ils n'attribuaient nullement à cette origine un caractère de régularité ou d'obligation, car ils admettaient sans hésiter la même provenance pour presque tous les types de globules blancs. Ils étaient donc guidés dans leurs recherches bien plus par l'idée d'un très large potentiel évolutif tissulaire que par celle d'une spécificité d'espèce cellulaire.

Tout autre est l'attitude de ceux qui, d'emblée, ont complètement dissocié de l'ensemble des leucocytes un groupe monocytaire autonome. A ce dernier ils ont assigné spécialement, et pour ainsi dire exclusivement, une origine conjonctivo-vasculaire. Ce sont des *trialistes*, dans le sens à la fois *phylétique* et *morphologique*.

Un des premiers, Patella a soutenu que les monocytes tombés dans le sang par desquamation de l'endothélium vasculaire sont identiques aux grands mononucléaires d'Ehrlich. Mais il a lui-même ruiné le succès de ses idées en appliquant cette même conception aux soi-disant « lymphocytes » du sang circulant, qui ne seraient aussi que des formes de dégénérescence ou de pycnose des cellules desquamées, par opposition aux « lymphocytes vrais », qui ont pour caractéristique de ne jamais pénétrer dans le torrent circulatoire et de rester dans l'intérieur des ganglions. Dans le développement logique de son idée, cet auteur considérait les lymphocytoses comme des monocytoses par lésions endovasculaires, la moindre densité du protoplasma, l'irrégularité polygonale des contours plaidant en faveur de la nature endothéliale des cellules et contrastant avec

les lymphocytes vrais, qui sont « parfaitement ronds ». Il n'en demeure pas moins que Patella, en établissant l'origine endothéliale des monocytes, a eu conscience d'une notion à laquelle l'avenir devait apporter sa sanction.

Il eut, en quelque sorte, des précurseurs dont le nom mérite d'être rappelé ici. Nous citerons celui d'un autre Italien, Atto Tigri, qui, en 1858, avait déjà identifié les gros mononucléaires du sang, que venaient à peine de décrire Robin et Virchow, avec les cellules desquamées de l'intima des artères, veines et lymphatiques. Mallory, surtout, en 1898, dès ses premiers travaux sur l'inflammation et l'infiltration leucocytaire, s'était servi du terme de « endothélial leucocytes » pour désigner les grands mononucléaires des tissus et du sang ; cet anatomo-pathologiste est certainement un des premiers auteurs qui aient clairement vu les particularités d'origine, d'aspect et de fonction des globules blancs d'origine vasculo-conjonctive.

En 1909, Benjamin signale chez le nourrisson athrepsique « des cellules qui ressemblent autant aux myéloblastes de Nægeli qu'aux grands lymphocytes » ; leurs variations accompagnent dans le sang celles des lymphocytes. Leur teinte légèrement basophile, la présence de granulations azurophiles les rapprochent des grands mononucléaires. L'auteur voit en elles les cellules-mères des monocytes. Il les fait provenir d'un système rudimentaire de grands mononucléaires, sans doute plus différencié et développé chez l'embryon et susceptible d'offrir dans la première enfance « un nouveau réveil fonctionnel» sous l'influence de certains troubles morbides.

Peu après, en 1911, Rieux se prononçait également pour l'autonomie morphologique et histogénique des grands mononucléaires, qui constituent pour lui « un troisième groupement leucocytaire ». Il ne leur attribue néanmoins pas une origine autonome, mais les fait dériver des cellules fixes du tissu hématopoïétique, au niveau de la moelle et de la rate. Cet auteur, la chose doit être remarquée, fut un des premiers en France à formuler avec clarté l'idée de la spécificité physiologique des monocytes adultes, bien que, en 1924, dans la deuxième édition de son Traité, il ait maintenu pour les monocytes une provenance myélo et lymphoblastique, au lieu de s'en référer aux recherches nouvelles sur l'hématopoïèse conjonctive.

Dès 1912, Schilling avait précisément souligné le parti à tirer de ces travaux. Convaincu de l'autonomie complète du groupe des monocytes, il entreprit pour la première fois de classer les séries leucocytaires en une division trialiste, tant dans leur régime normal que dans leurs réactions morbides. Mais, tout en pressentant l'existence d'une origine strictement déterminée et spécifique des monocytes, tout en trouvant dans ses propres observations cliniques les preuves d'une réaction autonome de ce tissu d'origine, il ne réussit pas à fixer l'origine histogénique précise des éléments monocytaires. Cette démonstration était réservée à Aschoff et Landau et surtout à Kiyono qui, grâce à l'application systématique de la coloration vitale, arrivèrent à jeter les bases histogénétiques d'un système trialiste dans des travaux largement confirmés par la suite.

Le monocyte et le tissu réticulo-endothélial

Entre 1910 et 1924 parut une série des travaux histopathologiques importants d'où découla la preuve d'une origine distincte et spécifique des monocytes au niveau du tissu conjonctif. C'est à leur lumière que purent s'édifier définitivement et se fondre en un tout harmonique les notions encore disparates sur les monocytes.

On sait que, en partant des premières et essentielles recherches de Ribbert et de Goldmann sur l'électivité de coloration de certaines cellules et tissus, Aschoff et Landau ont réuni en un système unique, le *système réticulo-endothélial*, l'ensemble des éléments réticulaires des tissus hématopoïétiques et des éléments endothéliaux des capillaires. Diffus dans toute l'économie, ce système relie les tissus parenchymateux au milieu sanguin. Il se spécifie histologiquement par ce fait que les cellules qui le composent subissent, à l'exclusion de toutes autres, l'imprégnation vitale par les colorants. Or, Kiyono reconnut cette propriété de chromophilie à certains leucocytes, les histiocytes. Il fut amené à mettre ceux-ci en relation génétique avec le tissu réticulo-endothélial et à constater qu'ils répondent aux monocytes du sang. Aussi les opposa-t-il aux autres leucocytes, granulocytes et agranulocytes non chromophiles, c'est-à-dire non colorés par la coloration vitale. La place des monocytes semblait ainsi nettement déterminée.

Cependant à côté des *histiocytes chromophiles*, que déjà Goldmann et Pappenheim n'avaient trouvé qu'exceptionnellement dans le sang circulant, on relève sur les frottis de *gros mononucléaires non chromophiles*. Aussi Kiyono, puis Aschoff, distinguèrent dans le groupe des monocytes les *histiocytes* (*ou monocytes*) *réticulo-endothéliaux, chromophiles*, et les *monocytes* (*ou histiocytes*) *myéloïdes, non chromophiles*. Plus tard Kiyono, à la suite des travaux de Katsunuma, poussa la division plus loin ; il sépara les monocytes en oxydasopositifs ou myéloïdes et oxydasonégatifs ou lymphoïdes. Ainsi, après avoir donné de la genèse des monocytes une solution nouvelle et élégante en leur attribuant une origine réticulo-endothéliale, Kiyono se voyait forcé par certains résultats expérimentaux de remettre la question en chantier et de refuser une même origine tissulaire à l'ensemble des monocytes. Il arrivait à grouper d'un côté les histiocytes chromophiles dérivant du tissu réticulo-endothélial, et de l'autre les monocytes ou histiocytes non chromophiles provenant des tissus hématopoïétiques classiques. C'était rejeter l'idée d'identité entre les différents types d'histiomonocytes qu'il avait tout d'abord acceptée.

Mais deux auteurs japonais, Mori et Sakaï, prouvèrent par une expérimentation très ingénieuse que cette identité est bien réelle et qu'il n'est pas permis, sous prétexte de chromophilie, d'opposer un type d'histiocyte à un autre ; la coloration n'est, ainsi qu'ils l'ont montré, qu'un phénomène contingent ; elle ne prouve rien contre l'origine réticulo-endothéliale des monocytes non colorables.

Ils partirent de cette notion que les monocytes colorables ne se mettent pas en évidence dans le sang périphérique parce que, une fois chargés d'inclusions diverses (colorants, pigments, parasites, etc.), ils sont bloqués durant leur passage à travers les poumons.

Pour leur démonstration, les auteurs devaient se proposer d'éviter ce blocage pulmonaire. L'emprisonnement périphérique des monocytes constituait évidemment un procédé de choix, et cet emprisonnement était réalisable par la formation d'un thrombus artificiel. Mori et Sakaï commencèrent par vérifier l'existence de monocytes non colorés dans les coupes histologiques de ce thrombus.

Puis ils procédèrent chez divers animaux à une double coloration. Ils injectèrent de l'encre de Chine au niveau même du thrombus ; ils identifièrent ainsi les cellules de ce dernier, les éléments susceptibles d'immigrer par la suite ne devant évidemment pas subir l'imprégnation de l'encre de Chine. Ils injectèrent, dans une second temps, du carmin lithiné en injections intraveineuses. Ils virent par là se colorer les monocytes existant dans le thrombus et notèrent que tous avaient été imprégnés d'encre de Chine. Aucun monocyte coloré n'avait donc pénétré de la circulation dans le thrombus ; ils étaient tous restés bloqués dans les poumons, le foie, la rate, etc.

L'examen histologique prouva l'existence dans le thrombus de monocytes colorés au carmin. C'étaient donc des monocytes, comme le démontrait l'imprégnation à l'encre de Chine, qui avaient pénétré dans le thrombus avant la coloration vitale et avaient circulé dans le sang sans être colorés. Ces monocytes n'avaient été colorés qu'après leur fixation ; colorés auparavant, ils seraient restés bloqués comme les précédents. Ainsi donc, les monocytes non colorés peuvent se trouver dans le sang circulant.

Il convient, par conséquent, de considérer, avec Schilling, que la coloration vitale par accumulation de carmin témoigne seulement de la mise en œuvre d'une des fonctions de la cellule, la fonction phagocytaire ; elle est irrégulière, de même que l'est, on le sait, la fonction oxydasique. Après la surcharge colorée, les éléments sont retenus dans les organes internes ; auparavant, ils pouvaient circuler dans le sang et parvenir à la périphérie.

D'autres démonstrations du même fait devaient s'ajouter. Schittenhelm et Erhardt montrèrent qu'en prolongeant assez longtemps l'injection intraveineuse du colorant vital on obtient sur les frottis une grande quantité de vrais monocytes chromophiles et colorés (jusqu'à 13 %) ; parfois même des cellules endothéliales prennent la coloration. En excitant, chez les animaux surchargés de colorant, le tissu réticulo-endothélial plus ou moins violemment ou plus ou moins longtemps, ils firent augmenter à la fois les monocytes colorés et les monocytes non colorés dans le sang circulant. Mlle Myriam Simpson, dans des expériences analogues, nota une réaction parallèle des monocytes et des macrophages ; en renouvelant les injections de carmin, elle provoqua la coloration de monocytes auparavant incolores. Enfin, dans une longue série de recherches, Mlle Sabin, Cunningham et Doan purent démontrer, à l'aide de la coloration vitale (au rouge neutre ou au vert Janus seuls ou combinés) et à l'aide d'expériences d'alimentation sur des pigeons et lapins soumis au jeûne complet, en même temps le trialisme hématologique, polynucléaires, monocytes et lymphocytes, et l'origine réticulo-endithéliale des monocytes.

Notons d'ailleurs que les recherches sur les cultures du tissu réticulo-endothélial (rate, ganglions) apprennent que le potentiel évolutif des cellules de ce système n'est pas limité, du moins *in vitro*, à la production des monocytes.

On voit, par ces quelques faits, que la doctrine de la spécificité du monocyte a trouvé la base anatomique sur laquelle il lui a été loisible de s'édifier. Le travail s'est fait progressivement. Tout d'abord n'apparut que la possibilité d'un apport leucocytaire par un système mal connu et en liaison avec l'endothélium vasculaire et le système réticulaire. C'était au hasard des constatations du moment, et pour ainsi dire accidentellement, que dans le sang périphérique se voyaient des cellules endothéliales (Leede, Krause, Kaznelson, etc.). Déjà, à cette époque, Netousek insistait sur la ressemblance morphologique de ces formes cellulaires avec les monocytes du sang circulant normal. Plus tard, et surtout à la lueur d'une expérimentation variée, on put se rendre compte que derrière les observations épisodiques se cachait un phénomène régulier et constant. Les monocytes furent classés comme éléments constitutifs du sang, et on arriva à leur reconnaître une origine tissulaire bien déterminée : un nouveau système autonome prenait ainsi naissance.

A cette conception, la clinique apporta le poids de son autorité.

En 1913, Schilling et Reschad publiaient la première observation de *leucémie à monocytes*. En mettant nettement en relief les altérations concomitantes des monocytes et de leur tissu originel, cette observation prouvait toute l'importance revenant en clinique à la notion d'un troisième système leucocytaire. En outre, Schilling montra, en 1916, que la *variole* s'accompagne d'une forte *monocytose* avec prédominance de formes jeunes. Plus tard, il publia deux cas d'*endocardite ulcéreuse chronique* avec pourcentage élevé de grands mononucléaires et de macrophages endothéliaux dans le sang et avec prolifération, à l'autopsie, des cellules réticulo-endothéliales. La clinique et l'anatomie pathologique fournissaient ainsi leur contribution à la question des rapports entre les monocytes et le tissu réticulo-endothélial, nouvel argument en faveur de l'élaboration d'un système autonome.

Hess et Bittorf ont retrouvé, chacun de leur côté, au cours de diverses infections et dans les territoires vasculaires les plus variés, des lésions endothéliales analogues à celles vues par Schilling. Mais, à la suite de Mallory, Herzog, Borst, ils n'admettent que l'origine endothéliale des monocytes, au niveau des vaisseaux périphériques. Certaines toxines y provoqueraient une réaction des endothéliums avec prolifération cellulaire et parfois même phagocytose. De la sorte, les monocytes dériveraient pour eux non du système réticulo-endothélial, mais bien du seul tissu endothélial, pouvant naître partout où existe ce dernier.

Opinions actuelles des hématologistes sur les monocytes et le trialisme

La doctrine du monocyte et de sa genèse réticulo-endothéliale n'est pas, à l'heure actuelle, adoptée par tous les auteurs ; nous avons mis en évidence, chemin faisant, les réserves qui ont été formulées. Aussi serait-il exagéré de croire que la question puisse être considérée

comme définitivement résolue, et nous devons d'autant plus tenir compte des objections qu'elles émanent d'hématologistes éminents.

Trois opinions s'affrontent encore.

La première est celle qu'Aschoff et avant lui, semble-t-il, Pappenheim dans ses dernières publications, ont le mieux précisée : existence autonome des monocytes qui relèvent d'une origine histiocytaire, le système s'opposant dans son ensemble aux granulocytes d'origine médullaire et aux agranulocytes d'origine lymphatique. C'est le trialisme leucocytaire intégral.

La deuxième opinion est celle de Nægeli. Cet auteur n'admet pas l'existence d'un système réticulo-endothélial autonome, ni par suite, bien entendu, celle des cellules susceptibles d'en dériver. Pour lui, les monocytes ne constituent une forme cellulaire à part qu'une fois parvenus à l'état adulte dans le sang circulant. Ils auraient, comme les granulocytes, une origine médullaire et passeraient, comme eux, par le stade de myéloblastes ; leur seule caractéristique serait leur différenciation ultérieure en un sens spécial dans le sang adulte et circulant.

La troisième opinion est représentée par Ferrata ; on peut la qualifier d'intermédiaire entre les deux précédentes. Mais, pour bien la saisir, des explications plus détaillées sont nécessaires, car l'auteur a apporté quelques retouches à ses conceptions premières à mesure que de nouvelles vues s'imposaient à son esprit.

Ferrata distingue tout d'abord une cellule-souche originelle et indifférenciée, de type conjonctif, à laquelle ne s'applique encore aucune particularité hématologique : c'est son *hémohistioblaste.* Cette cellule conjonctivo-sanguine, quand elle évolue dans le sens hématologique, va donner naissance à tous les éléments sanguins, aux érythrocytes par les proérythroblastes, aux polynucléaires par les myéloblastes, aux lymphocytes par les lymphoblastes, aux monocytes par les monoblastes, aux plaquettes par les mégacaryoblastes. C'est une conception uniciste formelle, qui s'apparente fort à celle longtemps soutenue par Pappenheim. Sabrazès semble s'y être plus ou moins complètement rallié dans son rapport au XVI[e] Congrès français de Médecine (1922).

En ce qui concerne le monocyte, Ferrata commence par intercaler entre la cellule-souche hémohistioblaste et le monocyte d'abord l'hémocytoblaste, puis le monoblaste. La série *hémohistioblaste-hémocytoblaste-monoblaste-monocyte* se retrouve dans les trois tissus, dans tout l'appareil hématopoïétique par conséquent. Il existe donc des monocytes lymphoïdes, myéloïdes et spléniques, ce qui rappelle de très près l'opinion de Kiyono, qui admet *trois* types de monocytes. Plus tard, Ferrata modifie son point de vue, en faisant dériver les lignées médullaire et lymphoïde déjà de l'hémocytoblaste : la série *hémohistioblaste-hémocytoblaste* donne donc d'une part la lignée *promyélocyte-myélocyte-polynucléaire,* de l'autre la lignée *lymphoblaste-lymphocyte.* Dans chacune de ces lignées apparaissent des monocytes, en même temps que les myélocytes dans la première,

que les lymphoblastes dans la seconde ; en définitive, on est en face de *deux* sortes de monocytes seulement, les myéloïdes et les lymphoïdes. Enfin, étudiant avec Negreiros-Rinaldi la rate paludéenne, Ferrata opère une troisième revision : il admet que les monocytes proviennent *directement de l'hémohistioblaste,* au même titre que les hémocytoblastes myéloïdes et lymphoïdes, dont ils sont ainsi les homologues. Il n'y a plus, dès lors, qu'*un seul* type de monocyte, dérivant sans transition de la cellule-souche primitive. Cette conception ressemble à celle des auteurs français, Ranvier, Renaut, Dominici.

Il est intéressant de rapprocher l'évolution doctrinale de Ferrata de celle à laquelle Pappenheim est arrivé en dernier ressort : c'est l'unicisme phylogénique aboutissant au trialisme histologique du sang adulte.

En résumé, mis à part Nægeli, qui reste dualiste dans la genèse et n'admet qu'un trialisme pour ainsi dire terminal, restent face à face, avec Aschoff et Schilling, les partisans d'un trialisme intégral et, avec Ferrata et Pappenheim — dans certains de ses écrits — les défenseurs d'un trialisme par différenciation d'un unicisme cellulaire originel. Les premiers affirment la genèse réticulo-endothéliale du monocyte, c'est-à-dire sa naissance d'un tissu spécial ; les seconds sa genèse hémohistioblastique, c'est-à-dire sa naissance d'un élément vasculo-conjonctif indifférencié. Ils ne s'opposent cependant pas dans le fond, car ils font tous deux remonter le monocyte à une variété de tissu conjonctif. Et, sur ce point, la majorité des auteurs tombent d'accord, vis-à-vis de Nægeli, fidèle à sa conception de l'origine myéloblastique du monocyte.

* * *

En somme, beaucoup d'hématologistes admettent actuellement l'existence du groupe autonome des monocytes ; ils se divisent, par contre, sur celle d'un système autonome, générateur de ce groupe cellulaire. De même, les opinions divergent-elles sur la localisation tissulaire de ces éléments. Selon les uns, ils proviennent de la moelle osseuse, par l'intermédiaire des myéloblastes pour Nægeli, des hémohistioblastes pour Ferrata, des cellules lymphoïdes primitives pour Dominici et ses élèves. Dans les ganglions, ils existeraient également, dérivant de la même cellule-souche hémohistioblastique pour Ferrata et lymphoconjonctive ou lymphoïde primitive pour Dominici, Rieux, Jolly, etc. Dans la rate, Pappenheim les décrit sous le nom de lymphoïdocytes, tandis que Türk et Touraine leur appliquent le terme de splénocytes. Enfin, dans le mésenchyme adulte, beaucoup d'auteurs les signalent, provenant soit de cellules lymphoconjonctives selon Dominici et Jolly, soit d'hémohistioblastes selon Ferrata, ou se montrant enfin sous la forme d'histiocytes des portions réticulo-endothéliales du tissu conjonctif selon Aschoff, Kiyono, Schilling, Schittenhelm, etc. ; pour cette dernière raison,

nous ne croyons pas qu'il soit indiqué d'établir une distinction entre les dénominations de monocytes et d'histiomonocytes, toutes deux s'appliquant pour nous aux mêmes cellules.

On a donc pu trouver un peu partout, au niveau du tissu mésenchymateux plus ou moins différencié dans le sens hématopoïétique, des histiomonocytes ou leurs cellules-souches. C'est sur une large base histologique que des influences encore inconnues peuvent faire passer dans le sang ces cellules, qui y sont rares à l'état normal et deviennent plus nombreuses dans certaines conditions pathologiques.

L'existence de réactions hématologiques à type particulier dues à la participation des monocytes à l'image leucocytaire permet de distinguer une série de syndromes hématologiques appartenant à différentes maladies infectieuses et dont la connaissance peut servir au diagnostic de ces maladies.

b) MONOCYTOSES EN CLINIQUE

1. ENDOCARDITE INFECTIEUSE

La participation des monocytes à l'image hématologique est particulièrement importante dans l'endocardite maligne lente. Sa présence acquiert une valeur toute spéciale du fait des déductions diagnostiques, anatomo-pathologiques et nosologiques qu'elle entraîne. On trouvera exposées ces notions dans les paragraphes concernant l'endocardite maligne lente du chapitre : Pathologie des maladies infectieuses.

2. LES MONOCYTOSES EN GÉNÉRAL

1° Il existe au cours des infections aiguës une monocytose qui doit prendre place à côté des polynucléoses et des lymphocytoses classiques ;

2° Cette monocytose a été vue par un grand nombre d'auteurs, qui l'ont décrite comme mononucléose et l'ont rangée dans les réactions lymphoïdes. En réalité, il s'agit d'une réaction réticulo-endothéliale ; les organites appelés à tort grands mononucléaires représentent, associés à certains autres éléments, des cellules issues de telles ou telles parties de cette différenciation de tissu mésenchymateux qui a été isolée sous le nom du tissu réticulo-endothélial. Mononucléose et monocytose ne sont pas synonymes ; la monocytose permet de transporter en pathologie la notion du trialisme leucocytaire de plus en plus admise à l'état normal ;

3° Il convient de ne pas se borner à porter son effort, chez les sujets infectés, à l'investigation des systèmes hématopoïétiques couramment envisagés, myéloïde et lymphoïde. Il faut en outre rechercher comment réagit le système réticulo-endothélial, soit par l'étude des monocytes circulants, soit à l'autopsie par celle des pro-

liférations ou des régressions des zones réticulaires et endothéliales des différents organes intéressés ;

4° On peut opposer, hématologiquement et cliniquement, les monocytoses d'origine réticulaire à celles d'origine endothéliale. La typhoïde est le type des premières ; les endocardites infectieuses sont le type des secondes ;

5° La monocytose s'observe dans des états fort dissemblables : infections aiguës, infections chroniques, maladies parasitaires, etc. Elle indique que l'organisme a fait appel à ses moyens de défense les plus efficaces et a, de ce fait, modifié son comportement vis-à-vis de l'infection ; certains diraient qu'il y a allergie. La guérison est la conséquence fréquente de cette transformation. Aussi la monocytose coïncide-t-elle en général avec l'apparition des phénomènes d'immunisation ou avec la défervescence. Elle atteint ses taux les plus élevés dans les affections où les réactions défensives de l'organisme sont assez fortes pour non seulement triompher de l'infection, mais pour créer en outre une immunité durable. Quand elle est très prononcée, au-dessus de 15 % environ, elle implique un bon pronostic.

c) LES LEUCÉMIES A MONOCYTES

On sait combien le terme de leucémie est encore mal précisé et combien sa définition est sujette à critiques. Sans le discuter ici, nous décrirons comme leucémies à monocytes un ensemble d'états qui, présentant l'*aspect clinique* habituel des leucémies et participant à leur évolution progressive et fatale, entrecoupée parfois de rémissions spontanées ou provoquées, se spécifient *hématologiquement* par un pourcentage leucocytaire élevé, prédominant ou exlusif, de monocytes, avec formes embryonnaires ou peu évoluées, et se caractérisant *anatomiquement* par une prolifération du système réticuloendothélial, isolée ou associée à la prolifération d'autres centres hématopoïétiques.

Seule une observation répondant à la fois à ces trois critères a le droit d'être admise d'emblée comme leucémie à monocytes. Cependant il existe de nombreux cas où l'un de ces éléments manque ou se montre atténué ; mais, en raison de la netteté des autres symtômes, on peut les faire rentrer dans le cadre de leucémies à monocytes, avec les réserves impliquées par les lacunes de l'observation. C'est ainsi que pour plusieurs faits épars dans la littérature il est permis de porter rétrospectivement le diagnostic de monocythémies.

La première observation publiée sous le titre de leucémie à monocytes est celle de Reschad et Schilling, datant de 1913.

A la suite de cette observation beaucoup d'autres plus ou moins analogues furent publiées, en Allemagne notamment, où les travaux d'Aschoff et son école relatifs au système réticulo-endothélial mettaient sur la voie.

Dès 1900, Hayem et Lion avaient toutefois vu presque sûrement des cas de même ordre où ils insistaient sur la nature spéciale de la majorité des éléments leucocytaires. Leurs observations, au nombre de trois, ont été publiées sous le titre de « forme splénique pure de la leucémie lymphoïde ». D'autres auteurs ne tardèrent pas à en faire connaître de semblables. Mais l'emploi de l'expression « leucémie lymphoïde » devait prêter à confusion. En revisant les examens cytologiques, comme l'ont fait Touraine et ensuite Priou, on voit que parmi les cas en question les uns se rapportent aux leucémies à monocytes, les autres aux leucémies à lymphocytes. Ces derniers, dont le cas de Widal et Merklen fournit un exemple (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 16 mars 1900), ne sauraient nous retenir ici. Ils témoignent de toutes manières que le diagnostic de leucémie à monocytes est impossible uniquement par la clinique.

L'étude hématologique et anatomo-pathologique est d'autant plus indispensable que les expressions symptomatiques de la maladie revêtent des formes variées.

Les *leucémies chroniques à monocytes*, qui évoluent de façon chronique ou subchronique, sont le pendant exact des leucémies lymphatiques et myéloïdes. Elles se caractérisent par un pourcentage très élevé de monocytes et une hyperplasie réticulo-endothéliale exclusive ou prédominante, la réaction au niveau de la moelle ou des ganglions lymphatiques s'aiguillant de même dans le sens d'une hyperplasie réticulaire. Les monocytes se reconnaissent facilement à l'examen du sang dans cette forme de leucémies ; ils en permettent le diagnostic sans trop d'hésitation. Mais, fait important, on les voit en général coexister avec une certaine proportion de myélocytes. La prolifération monocytaire offre en effet des affinités biologiques si accusées avec la prolifération myélocytaire que Naegeli considère la leucémie à monocytes simplement comme une phase au cours d'une évolution myéloïde. L'observation de M. L..., que nous détaillons plus loin, est typique à cet égard. Notons à ce propos que dans le cas princeps de Reschad et Schilling on relève une participation myéloïde.

Certaines leucémies à monocytes pures n'ont été vérifiées que par l'autopsie. Les monocytes du sang circulant en avaient imposé aux uns pour des myéloblastes atypiques ou des promyéloblastes, aux autres pour des mégacaryocytes. La constatation d'une prolifération réticulaire plus ou moins diffuse a seule permis de porter le diagnostic rétrospectif et de déterminer la véritable nature hématologique de la maladie, qui avait été classée soit comme leucémie atypique, soit comme leucémie à cellules géantes ou cellules matricielles (Stammzellen), etc.

Dans les *leucémies aiguës à monocytes*, l'évolution est analogue à celle des autres leucémies aiguës, mais avec une note hémorragique souvent plus marquée. Cette forme se spécifie par la présence dans le sang de monocytes très jeunes, fragiles, encore dépourvus de différenciation nette et parfois même arrêtés au stade hémohistioblastique. Le diagnostic en est des plus délicats, et on conçoit que la

confusion puisse se faire avec les cellules indifférenciées ou Stammzellen, avec les myéloblastes, parfois même avec les lymphoblastes. Devant cette absence de critères morphologiques et biologiques suffisants, force est de s'en référer à l'anatomie pathologique. Elle montre, dans les organes hématopoïétiques, une hyperplasie réticulo-endothéliale isolée ou prédominante, plus ou moins intense, quelquefois accompagnée d'une réaction giganto-cellulaire et à allure pseudo-tumorale. Ne peut-on y avoir recours, le diagnostic par l'image cellulaire n'est plus qu'une affaire d'impression. Aussi certaines leucémies aiguës monocytaires ont-elles été prises pour des anémies protopathiques foudroyantes.

LEUCÉMIES CHRONIQUES A MONOCYTES

Le diagnostic des leucémies chroniques à monocytes peut se présumer par la clinique ; mais il ne s'affirme que par la monocytose sanguine. L'autopsie découvre les lésions caractéristiques.

La *symptomatologie* n'offre rien de décisif. D'ordinaire la grosse rate domine la scène morbide. Le foie peut déborder les fausses côtes. Pas d'hypertrophie notable des ganglions. Cet ensemble rappelle, on le voit, la leucémie myéloïde. Par contre, l'existence prédominante de formes mononucléées dans le sang est susceptible de faire penser à une leucémie lymphoïde.

Deux particularités doivent donner l'éveil.

C'est tout d'abord une propension spéciale aux hémorragies, liées à des troubles plasmatiques étudiés par nous avec Foncin et particulièrement marqués dans les leucémies à monocytes. Les hémorragies s'observent au niveau des muqueuses et des parenchymes : gencives, utérus, rate, etc. Elles sont d'abondance variable, mais souvent assez notables pour entraîner un état sérieux d'anémie. Dans les formes extrêmes on observe une anémie grave de type pernicieux, surtout lorsque la maladie prend une allure aiguë. Les altérations vasculosanguines sont plus précoces dans les leucémies à monocytes que dans les autres leucémies, où elles se montrent plutôt à une période avancée de l'évolution. Aussi note-t-on maintes fois une prolongation accusée du temps de saignement, l'irrétractilité du caillot, le signe du lacet.

C'est en outre l'importance des poussées aiguës fébriles, qui précipitent la marche des événements. Revêtant fréquemment une grande intensité, elles ne cèdent pas aux interventions thérapeutiques ; les améliorations spontanées ne sont que passagères et l'issue fatale semble inévitable. Elles s'associent dans certains cas à des hémorragies telles qu'inondation péritonéale, hématomes viscéraux, etc. Dans le sang on peut alors relever la présence de formes jeunes, monoblastiques ou même hémohistioblastiques.

Au point de vue *hématologique*, on note la prédominance de grands mononucléaires à protoplasma abondant, peu ou pas basophile, contenant ou non des granulations azurophiles, à noyau souvent in-

curvé ou pour le moins irrégulièrement arrondi, à réseau chromatinien lâche et demeurant pâle par les colorations les plus variées : ce sont là les caractères des monocytes, qui permettent de conclure que l'affection rentre dans les leucémies à type monocytaire. Hayem et Lion ont employé dans leurs observations initiales le terme de « mononucléaires translucides ». En les relisant, ainsi que beaucoup de celles qui les ont suivies, on voit que les images cellulaires y sont décrites avec une précision et une netteté de détails qui ne laissent pas de doute sur leur véritable nature. Il est facile de se convaincre qu'il s'agissait de monocytes.

La quantité absolue des monocytes varie dans de très larges limites. Plus souvent, nous semble-t-il, que les autres formes de leucémie, les leucémies à monocytes se caractérisent par une évolution aleucémique de leur image hématologique. Il est possible que cela tienne à ce que le seuil de passage dans le sang des monocytes soit plus élevé que celui des autres éléments leucocytaires.

Touraine a fort bien vu la nature insolite des faits qui nous occupent ; il en a compris tout l'intérêt en écrivant qu' « il s'agit d'une forme très spéciale de leucémie, dont la description reste encore à faire ». Il les a franchement mis en face des faits cliniques analogues où le lymphocyte — protoplasma très basophile et réduit à une mince couche, gros noyau arrondi à réseau chromatinien dense, serré et fortement coloré — constitue l'élément essentiel.

En l'absence de documents anatomiques, il oppose aux lymphocytes de ce dernier groupe les éléments monocytaires du premier, en les appelant *splénocytes*. Türk, Reschad et Schilling, Helly avaient déjà utilisé la même dénomination. C'est cependant là un mot qui ne nous paraît pas devoir être conservé.

Est-il besoin de rappeler que la rate se compose d'un système réticulaire (pulpe blanche) et d'un système vasculo-endothélial (pulpe rouge)? Le premier, à mailles plus ou moins étroites, est formé de *cellules réticulaires ;* le second est représenté par les sinusoïdes veineux, revêtus par des *cellules endothéliales* à caractère prolifératif un peu particulier. On sait que sur le système réticulaire se développent les follicules lymphoïdes, avec leurs lymphocytes analogues à ceux de tous les autres centres folliculaires de l'organisme. Mis à part ces lymphocytes, il reste donc dans la rate deux grandes catégories de cellules, les *réticulocytes* et les *endothéliocytes.* Or le terme de splénocytes ne définit pas laquelle de ces catégories est en cause et par suite se montre trop peu explicite.

En réalité réticulocytes et endothéliocytes peuvent desquamer au cours d'affections inflammatoires, hyperplasiques et tumorales ; ils pénètrent alors dans le sang sous la forme commune d'*histiocytes.* Cultive-t-on des rates embryonnaires, jeunes ou adultes, comme l'ont fait Chlopin, Maximow, Erdmann, etc., on obtient, indépendamment de lymphocytes plus ou moins atypiques, deux types de cellules : des cellules allongées de type *endothélial* provenant des sinusoïdes, des cellules volumineuses de forme irrégulière et à tendance symplasmique qui sont des cellules *réticulaires.*

Dans leurs recherches embryologiques et expérimentales sur la genèse des éléments adultes du sang, Cunningham, Sabin et Doan trouvent qu'une cellule réticulaire primitive est à l'origine des polynucléaires, lymphocytes et monocytes du sang circulant. Les globules rouges proviennent des endothéliums vasculaires de la moelle osseuse ; les cellules réticulaires donnent seules des monocytes, les cellules endothéliales donnant des clasmatocytes. Monocytes réticulaires et clasmatocytes endothéliaux d'origine splénique et médullaire peuvent tous deux apparaître dans le sang normal à côté des polynucléaires et des lymphocytes.

Or dans les leucémies, que seules nous envisageons ici et qui seules aussi ont fait l'objet du travail de Touraine, l'hyperplasie ne porte presque toujours que sur les réticulocytes, seuls vrais monocytes pour Cunningham, Sabin et Doan. Dès lors, s'en tenir aux leucémies à *splénocytes*, c'est se priver d'une précision cependant nécessaire dans un domaine où la multiplicité des désignations et l'inutilité de plusieurs d'entre elles apportent une confusion bien gênante. L'intervention des cellules endothéliales (clasmatocytes de Cunningham, Sabin et Doan) est très accessoire dans les leucémies actuellement connues. Aussi est-il logique de parler de *leucémies à monocytes*, les monocytes pris dans le sens le plus large, étant entendu que les monocytes de ces leucémies dérivent surtout des réticulocytes, aussi bien dans la rate que dans d'autres tissus réticulaires.

Dans sa thèse inspirée par J. Tapie, Priou écrit de son côté que la majorité des leucémies réunies sous le terme de *forme splénique pure* sont constituées d'une façon prédominante par des grands ou des moyens mononucléaires. Il rapproche ces cellules des lymphoïdocytes de Pappenheim et des cellules endothéliales de Patella, ce qui prouve qu'il a dû pressentir la nature particulière des cellules de ces leucémies.

A l'examen *nécropsique* des leucémies à monocytes on trouve en général les détails suivants.

Macroscopiquement il y a le plus souvent augmentation de volume du foie et de la rate, ou de la rate seule, tandis que les ganglions n'ont pas grossi et que la moelle peut rester jaunâtre, opaque et graisseuse. Le foie présente en général une modification de sa teinte qui vire vers le grisâtre ; ce coloris du parenchyme apparaît mieux sur la surface des coupes que sur l'organe intact, et d'autant plus nettement que l'anémie concomitante à la leucémie est plus marquée. Le dessin lobulaire devient flou et tend à s'effacer. De même la rate frappe autant par sa teinte que par son volume. Peu ramollie, ne donnant qu'une boue splénique insignifiante, elle montre un parenchyme à la fois plus rose et plus grisâtre, sans qu'il soit possible d'y bien distinguer les deux pulpes l'une de l'autre. Dans les ganglions, certains auteurs signalent une teinte chair de poisson, gris-rosée. La moelle laisse parfois percevoir un état gélatineux et translucide, rarement par contre la teinte rose foncée de la reviviscence médullaire. Pas d'autres anomalies objectives, ou des anomalies analogues

à celles de toute leucémie, à part la fréquence et l'importance des pétéchies, ecchymoses et épanchements hémorragiques.

Microscopiquement le phénomène le plus saillant consiste dans le développement du tissu réticulaire. Les cellules kupffériennes du foie, les cellules réticulaires de la rate se gonflent et prennent un aspect cylindrique ou cubique. Leur noyau s'éclaircit, la chromatine se dissociant en un fin réseau dont les mailles relient des mottes plus compactes, tandis que le protoplasme pousse des prolongements pseudopodiques dans la cavité sanguine. Cette hyperplasie cellulaire conduit à trois aboutissants différents.

D'une part, desquamation massive des cellules hypertrophiées, éventualité qui n'a rien de rare.

De l'autre, grâce à la prolifération conjointe de plusieurs cellules, formation d'un bourgeon pariétal, véritable bourgeon néoplasique qui s'avance dans la cavité sanguine et peut même y tomber. Ce cas est beaucoup moins fréquent que le précédent.

Enfin, production de cellules géantes capables d'atteindre 2 à 5 fois le volume des leucocytes du sang.

Ces processus se réalisent aussi dans les ganglions, la moelle osseuse, les tissus épiploïques, les zones adventicielles des tissus conjonctifs.

Les cellules tumorales ont un protoplasme clair et homogène, éosinophile et oxydasonégatif, ne contenant pas ou très peu de granulations monocytaires. On voit peu d'images de phagocytose. Intercalées dans la rangée plus ou moins continue des cellules étoilées du foie ou des cellules réticulaires de la rate, elles-mêmes diversement modifiées, elles frappent non seulement par leur volume, mais aussi par leur noyau. Sans localisation définie à l'intérieur de la cellule, ce dernier est en général clair par suite de la condensation de sa chromatine en mailles ou mottes épaisses qui laissent entre elles de vastes lacunes. On n'y signale pas de nucléoles.

En analysant les caractéristiques que nous venons d'exposer, on se rend compte que le seul élément constant de toutes les leucémies à monocytes, appréciable pendant la vie, est la cellule sanguine spécifique prédominante. C'est l'examen du sang qui les réunit entre elles, en même temps qu'il les sépare des autres formes de leucémies. *L'hématologie* leur confère leur véritable individualité.

On connaît des observations assez nettes de leucémies chroniques à monocytes. Les cas à rapporter sont ceux de Hayem et Lion, de Vincent, de Touraine, de David et Desplats, de Hurst, de Lion et Pernet. Celui de Ch. Morel, J. Tapie et L. Bounhoure est renié par leurs auteurs. Citons aussi celui de G. Blumer et H. Gordinier, celui de Fontanel et Millischer et ceux de Weill et Dufourt, sans toutefois oser affirmer qu'ils se rattachent aux formes chroniques, leur évolution pouvant être considérée plutôt comme subaiguë.

LEUCÉMIES AIGUES A MONOCYTES

Il est des formes de leucémies qui affectent véritablement une marche précipitée. Elles méritent d'être différenciées sous les épithètes de aiguë, suraiguë ou subaiguë selon les circonstances.

Mais il y a là autre chose qu'une affaire de durée. Les leucémies monocytaires aiguës n'offrent pas la même hématologie que les leucémies décrites plus haut, de même que le sang des leucémies aiguës ordinaires se différencie de celui des leucémies chroniques.

Il s'agit en effet d'une monocytose atypique, sur laquelle on a beaucoup discuté. Elle est constituée par des formes monoblastiques, souvent très jeunes. Le noyau est encore presque homogène, très chromatophile, bien arrondi ; il contient un ou deux nucléoles ; le protoplasma grisaille ne renferme que très peu de granulations azurophiles.

De plus on trouve, maintes fois en grand nombre, des cellules ayant évolué jusqu'à leur maturation sans s'être différenciées. Leur noyau, très volumineux, est inégalement coloré, dissocié, grillagé et prend volontiers l'aspect spongieux décrit par Ferrata. Fort variable d'aspect, il n'offre que rarement une forme arrondie ; il est plutôt polyédrique ou tout à fait irrégulier. Le protoplasma est très clair et a plus ou moins perdu ses granulations ; il présente, par suite d'une mobilité exagérée, les contours les plus disparates et notamment des aspects endothélioïdes par allongement fusiforme des extrémités, ou encore des aspects amiboïdes et étoilés par étalement de petits prolongements pseudopodiques.

On constate presque toujours dans les mêmes frottis de gros amas, fréquemment d'aspect mûriforme, parfois moins condensés, qui semblent correspondre à des cadavres d'hémohistio- ou monoblastes. Différents auteurs ont décrit ces cellules nécrosées si bizarres (Gumprecht). On les rencontre plutôt dans le sang de leucémiques traités par l'irradiation, peu après une séance thérapeutique.

En 1923, Ferrata, avec Reitano, publie un cas « d'histiocythémie aigue » qui comprend 20 pour 100 de cellules « clasmacytoïdes » avec prolongements endothélioïdes, considérées par les auteurs comme des « hémohistioblastes ». Il s'agit là très probablement de monocytes très jeunes ou de monoblastes, d'après la description cytologique.

En 1923 également, Alder, élève de Naegeli, dans un cas de « leucémie aiguë à promyélocytes » relève la présence de nombreuses cellules endothélioïdes, dont la signification nous paraît identique.

En 1924, Lino décrit un cas de leucémie aiguë à hémocytoblastes, avec une certaine proportion de « cellules de Ferrata » dans le sang circulant. Ces cellules présentaient des caractéristiques très analogues aux monoblastes jeunes signalés dans les deux observations précédentes.

Nous avons nous-mêmes eu l'occasion d'observer un cas de leucémie aiguë à monocytes, dont le diagnostic se justifiait par l'évolution clinique, l'hématologie et les lésions histologiques :

Un ouvrier d'une trentaine d'années, M. H...., entre dans notre service fin décembre 1925 pour de la fatigue très prononcée, des douleurs articulaires, des frissonnements et des températures subfébriles datant de 2 à 3 mois ; il avait été traité jusqu'alors pour des troubles nerveux et intestinaux, sans que l'on ait fait d'examen de sang.

Il s'agit d'un homme très bien constitué qui présente une pâleur cireuse de la peau et des muqueuses, avec un état d'anxiété très frappant. Fièvre entre 39° et 40°. Souffle systolique très marqué dans la région mésocardiaque ; rate dépassant de 3 travers de doigt le rebord costal et très facilement palpable. Légère constipation. En 2 à 3 jours on voit se développer une stomatite d'abord ulcéreuse, puis nécrotique, qui s'étend bientôt à l'arrière-gorge et au larynx. Cinq jours plus tard, on constate l'apparition de taches purpuriques sur l'abdomen et les jambes ; bientôt après, signes méningés discrets en même temps que se déclare un ictère rapidement progressif. Le malade succombe 15 jours après son entrée, sans que la fièvre se soit modifiée. Deux hémocultures négatives. Albumine, cylindres granuleux et hyalins, urobiline, pigments biliaires dans les urines.

Examens hématologiques :

A l'entrée : GR : 2.100.000 ; Hglb : 32 pour 100 ; GB : 20.500. Plaquettes : 41.000. TS : 9' ; TC : 5'.

Myélocytes 1 pour 100, soit 205 ; monocytes et monoblastes : 71 pour 100, soit 14.555 ; cellules type Ferrata : 14 pour 100, soit 2.870 ; lymphocytes : 14 pour 100, soit 2.870. Hématies nucléées : 17 pour 100 globules blancs. Poïkilocytose, anisocytose et polychromatophilie très marquées.

Le 8 janvier : GR : 1.760.000 ; Hglb : 30 pour 100 ; GB : 43.000.

Le 11 janvier : GR : 1.600.000 ; Hglb : 28 pour 100 ; GB : 35.000. Plaquettes : 23.000.

Monocytes et monoblastes : 75 pour 100, soit 26.250 ; monocytes en histolyse (amas de Gumprecht) : 6 pour 100, soit 2.100 ; cellules type Ferrata : 18 pour 100, soit 6.300 ; lymphocytes : 1 pour 100, soit 350.

Mêmes anomalies des globules rouges que plus haut.

Autopsie. A l'examen macroscopique, leucémie aiguë probablement à monocytes ou monoblastes.

Splénomégalie. Stomatite et laryngite ulcéro-membraneuses. Subictère. Bronchopneumonie.

A l'examen histologique, prolifération diffuse du tissu réticulaire dans les ganglions, la rate et la moelle ; hyperplasie des endothéliums des sinusoïdes spléniques. Métaplasie monocytoïde de la moelle osseuse. Pas de lésions du système kupfférien.

Il existe toute une série de leucémies à monocytes où la cellule jeune et fragile prend des aspects très particuliers. Ce sont ces aspects que Ferrata, dans le cadre de son système hématopoïétique, a réunis sous le nom d'hémohistioblastes. Nous estimons qu'une partie de ces cellules dites de Ferrata correspond tout simplement à de jeunes monoblastes doués d'une grande friabilité, inaptes à vivre dans le sang circulant et subissant par suite d'autant plus facilement l'action endommageante de l'étalement. C'est d'ailleurs aussi, semble-t-il, l'opinion de Lambin et de Bétancès. Nous ne voulons pas nier par là la nature très particulière de certaines des cellules décrites sous le nom de cellules de Ferrata ; mais, comme les monoblastes et les monocytes en dérivent, nous croyons devoir les rattacher

au même groupe que ces derniers, conformément à ce que nous avons exposé ailleurs en étudiant la discussion morphologique des monocytes.

Les leucémies à monocytes qui présentent les carctéristiques que nous venons de détailler offrent cette particularité de progresser avec grande rapidité. Ainsi que dans les leucémies classiques, la présence de la cellule leucocytaire à peine évoluée implique un décours particulièrement malin de la maladie.

LEUCÉMIES INCLASSABLES A MONOCYTES

A côté des formes précédentes existent des leucémies à monocytes encore impossibles à classer. Nous les groupons provisoirement sous la rubrique de *leucémies inclassables.*

Peut-être pourrait-on, à la suite de certains auteurs, appeler certains de ces faits *leucémies à monocytes atypiques, proportionnelles, mixtes, partielles, etc.* Mais ce ne sont pas là des termes suffisamment explicites ni de portée assez générale. D'ailleurs les formules varient souvent durant le cours de l'affection, si bien qu'on ne peut se prononcer sans les avoir revues à diverses reprises ; l'examen post mortem des organes hématopoïétiques est même le plus souvent indispensable. Dans ces leucémies inclassables rentrent la plupart des observations auxquelles leurs auteurs ont concédé des titres simplement appropriés à chaque cas particulier : myélolymphémies, leucémies à cellules géantes, leucémies lymphoïdes devenues myéloïdes, etc.

En l'état actuel des choses, on est obligé de se borner à réunir les uns près des autres les faits que semblent rapprocher leurs affinités hématologiques. Plusieurs groupements apparaissent pour l'instant possibles : ceux où les leucémies donnent lieu à des évolutions combinées de myélocythémies et de monocythémies ; ceux où des poussées monocytaires se manifestent au cours de myélocythémies; ceux où les constatations anatomo-pathologiques démontrent une participation importante du tissu réticulo-endothélial, soit sous la forme banale, soit sous celle d'une prolifération giganto-cellulaire, au cours de leucémies myéloïdes ou lymphoïdes dont l'aspect hématologique n'avait pas permis de prévoir une telle complication ; ceux enfin où les constatations cliniques et anatomo-pathologiques ne se superposent pas dans le sens habituel et ne s'intègrent pas dans les cardes aujourd'hui reconnus.

I. — *Evolutions combinées de myélocythémies et de monocythémies*

La lecture des observations publiées comme leucémies mixtes, celle même des observations désignées sous le nom de leucémies pures à monocytes prouvent que pour certaines d'entre elles il s'agit en réalité d'évolutions myéloïdes et monocytaires combinées. Beaucoup remontent à une époque où le système histiomonocytaire n'était pas encore identifié. Il est loisible aujourd'hui de voir des monocytes

dans divers éléments pris pour des myéloblastes, des micromyélocytes, des lymphoïdocytes, etc. ; mais la nature des cellules en cause est souvent d'autant plus délicate à discuter rétrospectivement que de nombreux cas se rapportent à des formes aiguës à cellules très peu différenciées.

Remarquons que la conception de Naegeli fait rentrer dans ce groupe tous les cas des leucémies à monocytes ; elle admet en effet, rappelons-le, la provenance myéloblastique des monocytes, la fréquence des formes de transition entre les formes pures myéloblastiques et monocytaires, la réaction oxydasopositive des monocytes. C'est nier l'existence de monocythémies isolées pour admettre uniquement celle de myélo-monocythémies.

Dans les commentaires sur 2 observations (dont on trouvera les détails ainsi que ceux de toutes les leucémies à monocytes actuellement connues (61 cas) dans notre article de la Revue de Médecine 1928), Türk insiste sur tous les détails cytologiques qui permettent de rapprocher, sinon d'identifier, les cellules lymphoïdes avec leur poussière de granulations à des cellules de transition ou aux grands leucocytes mononucléaires de certains auteurs, qu'il dénomme, lui, « splénocytes ». Il admet que, à côté de la prolifération du système granulocytaire, il y a eu une prolifération d'abord lente, puis plus rapide et intense, du système des splénocytes. Ces « splénocytes » encore mal étudiés constituent pour lui un intermédiaire entre les systèmes myéloïde et lymphoïde. Dans les leucémies ordinaires la prolifération myéloïde de la moelle et de la rate empêche leur développement. Ils peuvent cependant se développer dans certains cas, soit seuls, soit avec un des deux systèmes. Quand les cellules sont bien différenciées, on arrive à distinguer les splénocytes des autres éléments. Quand la prolifération est hâtive, la distinction et la séparation échappent. On assiste donc suivant les circonstances à la dissociation ou à la confusion des granulocytes et des splénocytes, ceux-ci ne possédant d ailleurs pas encore de bases anatomiques précises. Türk ne se représente pas la « prolifération splénoïde » comme quelque chose de spécial et différant de la prolifération myéloïde, mais comme un phénomène accessoire qui fait le plus souvent défaut. Il la considère comme un « instrument de plus dans l'orchestre, capable cependant de jouer e premier rôle lorsque les autres viennent à manquer ».

Il y a lieu d'insister sur le sens presque prophétique de ces vues, qui se trouvent confirmées par un grand nombre des observations citées dans nos travaux. La connaissance du système histiomonocytaire est venue eur conférer leur véritable valeur ; ce dernier a fourni aux splénocytes la base anatomique postulée par Türk à l'époque. Il est aisé de reconnaître que ses splénocytes sont identiques aux histiomonocytes.

Dans son livre sur la leucémie aiguë, Herz insiste sur la difficulté du diagnostic différentiel entre les leucémies lymphoïdes et myéloïdes en présence de formes jeunes, non granuleuses et peu différenciées.

Il croit que la leucémie à myéloblastes de W. Schultz serait souvent en cause. Nous ferons remarquer que dans bien des cas vérifiés par l'autopsie les monoblastes et les monocytes avaient été pris les uns et les autres pendant la vie pour des myéloblastes.

II. — *Poussées de monocythémies au cours des leucémies chroniques et aiguës*

L'évolution de certaines leucémies chroniques, de leucémies myéloïdes presque toujours pourrait-on dire, se complique à certains moments d'une poussée de monocytes ; cette dernière cède au bout d'un temps variable, les phénomènes myélocytaires continuant à poursuivre leur cours. Dans d'autres circonstances, la poussée monocytaire se dessine dans les derniers stades de la leucémie et dure jusqu'à la mort. Des poussées semblables s'observent dans des leucémies à marche aiguë ou subaiguë et sont loin de se montrer rares. Malgré leur grand intérêt doctrinal, elles n'ont pas été assez mises en relief.

Elles apportent la preuve de la solidarité qui unit entre eux des systèmes hématopoïétiques différents, mais proches ; une réaction principale éveille des réactions accessoires par un phénomène comparable à celui de l'élaboration d'agglutinines déclenchant l'apparition de coagglutinines.

Nous rapportons l'observation personnelle d'un malade qui nous avons eu en traitement. On y verra qu'à une phase d'association de lésions myéloïdes et monocytaires a succédé un état de leucémie myéloïde isolée. Il faut donc admettre que nous nous sommes trouvés en présence d'une leucémie myéloïde dont l'évolution a été entrecoupée par l'apparition d'une prolifération monocytaire assez prolongée.

Mons. M. L... vient nous consulter en juin 1925 pour des maux de tête, une sensation de faiblesse très marquée, de la fatigue et de l'insomnie.

A l'examen on se trouve en présence d'un homme d'une cinquantaine d'années, dans un état de nutrition moyen, avec de la pâleur et une légère bouffissure de la face. Les organes du thorax ne présentent rien de particulier ; l'abdomen n'est ni ballonné ni tendu ; la rate, percutable, n'est pas palpable ; le foie n'est pas augmenté de volume de façon appréciable. Les urines contiennent des traces de sucre.

L'examen du sang montre GR : 3.800.000 ; Hglb : 55 pour 100 ; GB : 28.000 dont neutrophiles 12 pour 100, soit 3.360 ; monocytes 24 pour 100, soit 6.720 ; lymphocytes 3,7 pour 100, soit 1.036 ; cellules monocytaires à noyau clair très lobé (monocytes myéloïdes?) 9 pour 100, soit 2.520 ; myéloblastes 28,5 pour 100, soit 7.980 ; grosses cellules à noyau clair, à protoplasme gris bleu avec très peu de granulations oxydasonégatives (monoblastes) 22,8 pour 100, soit 6.384, le reste représenté par quelques éosinophiles et mastzellen sur 2.000 cellules.

On fait le diagnostic de leucémie atypique de type myéloïde ou monocytoïde et on fait subir au malade une cure de rayons X. L'amélioration ne tarde pas. En octobre, le malade présente un très bon état général avec GR : 4.820.000 ; Hglb : 75 pour 100 ; GB : 19.000 dont monocytes 21 pour 100,

soit 3.990 ; neutrophiles 29 pour 100, soit 5.510 ; lymphocytes 34 pour 100, soit 6.460 ; myéloblastes 7 pour 100, soit 1.330 : cellules atypiques très peu riches en granulations (monoblastes) 9 pour 100, soit 1.710.

A un nouvel examen, en septembre 1926, les monocytes avaient presque complètement disparu et le malade ne présentait plus qu'un pourcentage élevé de myélocytes et myéloblastes.

A ces observations adjoignons les faits rapportés sans autres détails par Vasiliu (1923), qui a constaté des éléments histiomonocytaires dans le sang de ponction d'une rate de leucémie myéloïde, dans le sang circulant d'une autre leucémie et dans les frottis de moelle d'un embryon de sept mois.

III. — *Cellules géantes dans le sang et les tissus des leucémies myéloïdes et lymphoïdes*

Dans une catégorie particulière peuvent se ranger les leucémies à myélocytes ou lymphocytes dans le sang ou à l'autopsie desquelles ont été signalées des cellules géantes. Celles-ci ont été le plus souvent considérées comme des myéloplaxes ou des mégacaryocytes. Pareille interprétation n'est actuellement plus de mise, car on a pu établir des rapports indiscutables entre les cellules géantes et les tissus réticulaire ou endothélial.

La nature des cellules géantes est encore très vivement discutée. Les uns admettent qu'elles naissent sur place, d'autres qu'elles sont transportées par embolies. H. F. Müller conclut en faveur de la première opinion, tandis qu'Aschoff signale des embolies pulmonaires de cellules géantes dans un cas de leucémie lymphatique à forme splénique. Bezançon de son côté a noté des « myéloplaxes » dans la rate et les organes parenchymateux de deux cas de leucémie (12e Congrès international de médecine, Paris, 1900). Hindenburg ne se prononce pas sur l'origine des cellules géantes de ses observations. E. Schwarz, dont nous résumons ici la discussion, n'arrive pas non plus à une solution nette ; il est toutefois plus enclin à les faire provenir de la moelle qu'à les faire naître sur place.

IV. — *Discordance des images hématologiques et des données histologiques*

Dans un dernier chapitre nous réunissons des faits où toute coordination est encore impossible. Leur signification nosologique nous échappe surtout parce que les images hématologiques ne trouvent pas leurs correspondants dans les constatations histologiques post mortem. Ils sont du reste disparates.

On y trouve des *leucémies* dénommées *mixtes*, à prédominance de lymphocytes plus ou moins atypiques, et des *proliférations histiomonocytaires aleucémiques* sous forme de réticuloses, d'endothélioses, de réticulo-endothélioses.

Les *leucémies* dites *mixtes* sont encore impossibles à comprendre. La théorie de la prolifération mixte, acceptée par les uns et com-

battue par les autres, ne résout pas le problème. Il y aurait lieu de voir avec minutie, dans les cas de cet ordre qui seront publiés à l'avenir, si l'étude du système réticulo-endothélial ne pourrait pas en fournir une interprétation plausible que les données rétrospectives sont incapables de fixer.

A côté du précédent prend place le groupe des *proliférations histiomonocytaires diffuses ou partielles aleucémiques*, où l'état sanguin ne rend pas compte des modifications anatomo-pathologiques des organes hématopoïétiques. Mais l'examen anatomique montre soit une atteinte d'ensemble du système réticulo-endothélial, soit une atteinte isolée réticulaire ou endothéliale. Ces cas sont rares et mal connus.

PROLIFÉRATION HISTIOMONOCYTAIRE DANS LES ANÉMIES GRAVES

A côté de la prolifération du système histiomonocytaire des leucémies à monocytes, il convient de mentionner celle qui apparaît au cours de certaines anémies à évolution particulièrement grave. Sans doute les observations relatives à de pareils faits, d'étude difficile, sont-elles encore rares.

Ferrata et son école furent les premiers à reconnaître l'existence, au cours de l'anémie pernicieuse, d'une prolifération du système histioïde, suivant leur expression, lequel correspond au système que nous appelons histiomonocytaire et que les Allemands dénomment réticulo-endothélial. Aussi les documents sur la question sont-ils tous de provenance italienne.

Ce sont les travaux de Castellino (1921), de di Guglielmo (1923) de Vasiliu (1923), de Lambin (1924). Ces auteurs ont observé, au cours de l'anémie pernicieuse, dans le sang ou les tissus hématopoïétiques, des éléments représentant les cellules les plus ancestrales de la série histioïde. S'ils y signalent des monocytes, ils voient beaucoup plus souvent des monoblastes ou même des éléments plus jeunes, encore au stade hémohistioblastique.

Nous savons par Lambin que Castellino a signalé au Congrès italien de médecine interne de 1921 la présence, dans le sang périphérique d'un cas d'anémie pernicieuse, de cellules qu'il a interprétées comme hémohistioblastes, ainsi que toutes les formes de passage de celles-ci aux mégaloblastes. Ce cas n'a pas fait l'objet d'une publication spéciale.

Di Guglielmo a vu dans le sang périphérique d'une anémie pernicieuse aiguë des formes cellulaires que leurs caractères protoplasmiques et nucléaires doivent faire considérer comme de nature histioïde. Elles sont de même type que la cellule migratrice primitive du sang que l'on voit dans les premières phases de la vie embryonnaire normale. Il a saisi toutes les formes de passage de ces éléments hémohistioblastiques clasmacytoïdes aux mégaloblastes.

Les recherches personnelles de Lambin, portant sur deux cas d'anémie pernicieuse étudiés dans le service de Ferrata, l'ont amené

à confirmer l'origine réticulo-endothéliale, donc hémohistioblastique, des éléments de la lignée mégalocytaire. Cet auteur note sur ses préparations beaucoup de promégaloblastes, de rares monocytes et quelques monoblastes. Il appuie la théorie de Ferrata d'après laquelle la modification essentielle de la moelle osseuse, dans l'anémie pernicieuse, consiste en la prolifération d'un tissu érythropoïétique nouveau, dont il voit l'origine dans une différenciation spéciale des hémohistioblastes du tissu réticulo-endothélial.

A ces données ajoutons un fait personnel, publié avec Oberling (1925), relatif à une anémie pernicieuse où une étude détaillée et concordante dans ses résultats nous a montré pendant la vie l'existence d'hémohistioblastes dans le sang circulant, et à l'autopsie leur présence dans les capillaires du foie et les sinus de la rate, tandis que des bourgeonnements du tissu réticulo-endothélial de la rate et de la moelle contenaient les mêmes hémohistioblastes.

Nous touchons ici à un point doctrinal important. La possibilité de lésions prolifératrices du système réticulaire au cours des anémies pernicieuses rend compte des affinités, souvent mises à jour par la clinique, entre ces dernières et les processus leucémiques à marche aiguë ou subaiguë. Nous ne pouvons, malgré son intérêt, entreprendre l'exposé de cette question, amorcée par Ferrata et ses élèves et sur laquelle Fiessinger a eu l'occasion de revenir en discutant la valeur du terme de *leucanémie*, appliqué par divers auteurs à des faits de cet ordre.

Les constatations que nous venons de relever n'avaient pas échappé à la sagacité de Dominici. Cet auteur, dans de remarquables travaux publiés après sa mort, avait insisté sur la réaction myéloïde et lympho-conjonctive des tissus hématopoïétiques dans les anémies aiguës graves. Les figures qui accompagnent ses travaux prouvent bien qu'il a très exactement vu le fait. Cependant, il nous paraît d'après nos propres observations qu'on ne saurait incriminer, comme il le soutenait, une reviviscence myélogène du tissu lympho-conjonctif ; on est au contraire en face d'une réaction autonome du système réticulaire, de la rate surtout, de tous les autres organes hématopoïétiques accessoirement.

Dans certaines anémies secondaires, cancéreuses et saturnines notamment, on a signalé l'existence de petites poussées monocytaires, mais trop peu importantes pour qu'on puisse leur attribuer une valeur spéciale ; c'est d'ailleurs une preuve de plus de la sensibilité réactionnelle du système réticulo-endothélial au cours des lésions du système hématopoïétique.

Les anémies pseudo-leucémiques infantiles, à propos desquelles les hématologistes émettent encore tant d'opinions variées, mériteraient d'être reprises sous le même angle. Il serait intéressant de voir si ces états, intermédiaires entre l'anémie et la leucémie comme le sont certaines formes d'anémie pernicieuse, ne gagneraient pas à être étudiés du point de vue réticulo-endothélial et histiomonocytaire.

* * *

Nous ne saurions terminer ce mémoire sans envisager en quelques mots l'histoire des monocytes sous une autre de ses faces. Nous devons montrer en effet comment l'étude des tumeurs a contribué à établir l'autonomie des monocytes et du système histiomonocytaire. A cet effet nous invoquerons les tumeurs réticulaires et endothéliales de l'homme, bien décrites et détaillées par Ewing dans son *Traité des tumeurs*. De même les granulomes, que Schultz, que Wernert et Puhl ont fait connaître. Une mention revient également aux travaux qui tendent à faire rentrer la lymphogranulomatose dans le cadre des proliférations réactionnelles spécifiques du système histiomonocytaire.

Plus importante se montre la belle série des recherches, celles de Carrel avant tout, qui ont abouti à la démonstration de la nature monocytaire du sarcome des poules. Les cultures tissulaires, les expériences d'inoculation, les études histologiques ont prouvé qu'il s'agit là d'une affection prolifératrice spécifique du système histiomonocytaire chez les gallinacés, sous l'influence d'irritations diverses auxquelles en première ligne est sensible le monocyte. Grâce au sarcome des poules c'est sur le monocyte vivant que l'on a pu, pour la première fois, suivre toutes les modifications qui de la croissance cellulaire normale vont à un processus singulièrement proche du cancer. Aussi bien le monocyte jouit-il dans le domaine tumoral d'une spécificité de sensibilité et de réaction qui s'ajoute à ses autres caractéristiques autonomes.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE LA LEUCÉMIE A MONOCYTES ET LES AUTRES LEUCÉMIES

Analogies. — La grosse rate et le gros foie sont les symptômes émergents. Les deux viscères se délimitent nettement ; leurs formes sont conservées, leurs surfaces lisses et plus ou moins dures.

Différences. — Dans la leucémie à monocytes : participation possible des ganglions ; atteinte plus marquée de l'état général ; fréquence plus grande des épanchements pleuraux et péritonéaux ; fièvre plus habituelle dans ses divers types ; hémorragies beaucoup plus courantes (les hémorragies péritonéales sont presque pathognomoniques) ; tendance très nette aux poussées fébriles aiguës évolutives, avec ou sans hémorragies, et à la transformation de l'état chronique en états subaigus ou aigus. Lorsque, chez un leucémique, on assiste à un processus aigu qui ne relève pas d'une infection intercurrente, songer à la possibilité d'une leucémie à monocytes.

Entre la *leucémie à monocytes* et la *leucémie lymphatique* le diagnostic différentiel ne se pose pas en général.

Les ganglions hypertrophiés, à allure tumorale et compressive, le petit volume de la rate et du foie s'opposent d'emblée à la splénomégalie isolée ou avec ganglions peu développés de la leucémie à monocytes. On a décrit, il est vrai, des leucémies lymphatiques caractérisées uniquement par une grosse rate, auquel cas le diagnostic

est d'ordre hématologique. On invoque volontiers alors un type spécial de mononucléaires : les mononucléaires clairs, comme l'ont fait entre autres Hayem et Lion, Lion et Pernet. Mais nous croyons qu'il s'agit là de monocytes et non d'éléments de la série lymphoïde, ce qui classe la maladie dans le cadre des leucémies à monocytes.

En ce qui concerne les autres symptômes, la diarrhée est presque aussi fréquente dans la leucémie à monocytes que dans la leucémie lymphatique, où, en cas de lésions intestinales, elle devient un des signes prédominants. La leucémie lymphatique s'accompagne volontiers de manifestations cutanées de types divers. De même donne-t-elle lieu à de l'anémie, plutôt aplastique, laquelle, dans les leucémies à monocytes, est plastique et se montre surtout lors des poussées aiguës. L'état général est modérément touché dans la leucémie lymphatique ; les hémorragies, les processus aigus, les épanchements y sont rares.

Etude anatomique. — On voit, par notre description clinique, que le tableau de la *leucémie à monocytes* rappelle, par bien des points, celui de la *leucémie myéloïde.* Il appartient à l'anatomie pathologique de différencier ces états entre eux.

Encore ne faut-il guère compter sur l'*anatomie macroscopique.*

Dans la *leucémie à monocytes*, la rate est grosse comme dans la *myéloïde*, avec forme générale conservée ; elle est cependant moins considérable dans la première que dans la seconde. Même état de la surface, lisse ou recouverte de zones de périsplénite ; même teinte rose-grisâtre à la coupe, avec aspect uniforme qui efface les corpuscules de Malpighi.

Le foie est volumineux et souvent proportionnellement plus que la rate ; sa coloration vire vers le gris ; sa surface est lisse, mises à part les zones de périhépatite. A la coupe, tissu lobulaire assez flou et effacé ; coloration brun-grisâtre d'autant plus nette que l'anémie est souvent très marquée.

Modérément augmentés de volume ou normaux, les ganglions ne s'entourent pas de périadénite ; sectionnés, ils ont une teinte chair de poisson.

Les autres viscères n'offrent guère de particularités, malgré l'infiltration leucémique. La moelle présente des aspects très variables : jaunâtre, opaque et graisseuse dans beaucoup de cas, ou framboisée et brillante par réviviscence, mais, le plus souvent, terne et laissant transparaître sous un vernis gélatineux et translucide une teinte rose sale très analogue à celle de la rate, légèrement plus brune. A noter la fréquence des ecchymoses ou pétéchies à la surface des organes et celle des épanchements hémorragiques au niveau des séreuses.

C'est l'*histologie* qui confère à la leucémie à monocytes ses caractères spécifiques. Ils consistent en une infiltration des organes par des éléments monocytaires d'origine réticulo-endothéliale. Ceux-ci ont un protoplasme abondant et clair, souvent vacuolaire, parfois

rempli d'enclaves phagocytaires ; leur noyau présente une chromatine délicate, volontiers répartie en fins réseaux, et un petit nombre de nucléoles. Les plus nombreux monocytes s'observent au contact ou au voisinage des vaisseaux, et cela surtout dans les viscères où la trame réticulaire est bien nette. Dans les cas favorables, on assiste à toutes les formes de transition entre la cellule fixe de la trame et l'élément mobile du sang circulant. Les cellules réticulaires se gonflent et prennent un aspect cylindrique ou cubique. Le noyau, composé d'un réseau chromatinien dense et diffus, s'éclaircit ; la chromatine se ramasse en un réseau fin dont les mailles relient des particules plus importantes. Le protoplasma peut s'assombrir et pousser des prolongements pseudopodiques. Il arrive que l'on saisisse *in situ* la libération cellulaire des éléments qui s'échappent vers les tissus avoisinants ou se desquament pour tomber dans la circulation. Parfois, la prolifération conjointe de plusieurs cellules amène soit la formation d'un petit bourgeon pariétal qui s'avance dans la cavité sanguine comme un véritable bourgeon néoplasique, soit la production de grosses cellules géantes multinucléées probablement par fusion protoplasmique secondaire. L'infiltration monocytaire est, d'ordinaire, moins dense que l'infiltration myéloïde. Elle est aussi moins homogène ; des polynucléaires et des myélocytes notamment en rompent la continuité.

Au niveau de la rate se dessine une infiltration plus ou moins abondante des sinus veineux, avec une réduction souvent considérable des îlots folliculaires. Les cellules monocytaires demeurent libres ; dans les zones les moins touchées, elles s'intercalent entre les rangées des cellules réticulaires normales, où elles frappent par leur noyau clair, par leur protoplasma homogène, souvent éosinophile et parfois bourré d'inclusions phagocytées.

Dans le foie, les phénomènes sont analogues et parfois même particulièrement accusés. Les cellules étoilées de Kupffer, diversement modifiées, évoluent vers un gigantisme multinucléé ou vers la migration dans le sang, tandis qu'elles empruntent les caractères du monocyte. Le parenchyme hépatique est plus ou moins comprimé et atrophié par l'infiltration cellulaire. Pareille constatation se renouvelle au niveau des ganglions dont l'aspect folliculaire reste à peine esquissé au milieu de la nappe leucémique.

Il en est de même dans la moelle ; mais là plus qu'ailleurs se manifeste volontiers une association intime des cellules de la série myéloïde avec les monocytes, plus nombreux au voisinage des vaisseaux ; l'image est parfois d'un polymorphisme déconcertant. Dans les autres organes, modifications semblables, au type cellulaire près, à celles de la leucémie myéloïde.

De cet exposé on peut conclure qu'entre les deux leucémies à monocytes et myéloïde les différences *macroscopiques* sont moindres que les analogies. La rate d'ordinaire moins grosse dans la première que dans la seconde la plus grande fréquence des ecchymoses dans la première, voilà les dissemblances les plus nettes. Pour le reste, il s'agit de nuances incapables d'emporter la conviction. Ajou-

tons cependant que les hyperplasies de l'appareil folliculaire et des plaques lymphatiques intestinales que les infiltrations cutanées se rencontrent plutôt dans la leucémie à monocytes que dans celle à myélocytes.

L'*histologie* différencie mieux les deux processus, et il ne faut jamais conclure sans l'avoir interrogée à fond. Un examen incomplet entraîne trop facilement des confusions.

Dans la *leucémie myéloïde*, il y a une infiltration diffuse d'éléments jeunes de la série granulocytaire généralisée dans les parenchymes, dans les espaces capillaires et périvasculaires, beaucoup moins dans les gaines lymphatiques et dans les interstices interacineux. Les images sont d'une uniformité remarquable. Partout se montrent de grosses cellules à protoplasma clair ou granuleux et à noyau clair. Ces éléments pénètrent dans le courant sanguin ; cependant, même avec les meilleures colorations au Giemsa, on n'observe pas toujours les mêmes aspects cellulaires sur les frottis du sang que sur les coupes de tissus.

Au niveau de la rate, la diffusion de ces cellules ne permet plus de reconnaître la topographie habituelle des sinus et des corpuscules de Malpighi ; la densification fibreuse de la trame conjonctive met cependant parfois en évidence des cordons de Billroth. Même effacement des follicules par l'infiltration myéloïde ganglionnaire.

De même encore dans le foie, où l'infiltration débute dans les espaces capillaires et comprime les cordons parenchymateux.

Au niveau de la moelle, l'abondance des cellules claires du type myéloblastique, mêlées à des myélocytes ou à des mégacaryocytes, rend la trame invisible.

Avec la *leucémie lymphoïde*, le diagnostic anatomique de la leucémie à monocytes est assez facile.

Dans celle-là, tous les ganglions sont gros, les superficiels comme les profonds. Mous, même diffluents, ils sont en général bien délimités vis-à-vis des tissus périganglionnaires ; quand ils se conglomèrent en paquets lymphomateux, on arrive encore à reconnaître leurs limites. La teinte de la coupe est gris-rosé, La rate n'est augmentée de volume que dans de faibles proportions ; sa capsule est épaissie ; son parenchyme peu consistant ; son aspect à la section montre un fond rouge-clair parsemé de points ou de zones grisâtres. Ces mêmes nodules peuvent se voir sur le foie qui garde, en général, une apparence normale. La moelle offre des colorations variables allant du blanc-jaunâtre au rose-sale. Enfin, fait important, toutes les formations lymphatiques sont plus ou moins hyperplasiées : follicules digestifs, amygdales, appendice, etc. Des nodules lymphomateux grisâtres se retrouvent maintes fois dans d'autres viscères.

Microscopiquement, la leucémie lymphatique se spécifie par une infiltration de cellules agranulocytaires qui masquent les détails d'architecture sous-jacents. Les unes sont de petites cellules à noyau sombre et pycnotique et à protoplasma très réduit ; les autres sont plus grandes, avec noyau plus clair et protoplasma plus étendu.

Il s'agit en somme de lymphoblastes ou de petits lymphocytes adultes. Ces éléments envahissent les ganglions, la rate, créant des formations lymphatiques démesurément étendues. Dans la moelle, cette infiltration lymphocytaire peut faire disparaître les éléments habituels de l'organe.

Dans le foie, l'infiltration prédomine dans les lymphatiques et surtout au niveau des espaces-portes.

Le diagnostic des leucémies à monocytes se complique souvent du fait que la maladie n'est pas isolée, et que notamment une poussée monocytaire se surajoute à une évolution myéloïde chronique. Dans les formes pures, le tissu réticulo-endothélia prolifère sans atteinte concomitante des tissus myéloïde et lymphoïde. Dans les formes plus complexes, les lésions ne se limitent pas à ce seul tissu et, en frappant les organes de l'hématopoïèse, ne font pas preuve de la même prédilection. Mais alors le tissu myéloïde est pris infiniment plus souvent que le tissu lymphoïde. De même que dans le sang on rencontre l'association de monocytes et de myélocytes bien plutôt que l'association de monocytes et de lymphoblastes ou lymphocytes, de même dans les organes note-t-on une prolifération réticulo-endothéliale et myéloïde, bien plutôt qu'une prolifération réticuloendothéliale et lymphoïde.

La pathologie met ainsi en évidence les affinités des tissus réticulo-endothéliaux et myéloïdes.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE. — Il va de soi que seul l'examen du sang distingue, sans conteste entre elles, les trois formes de leucémies pendant la vie.

La leucémie à monocytes se caractérise par des *leucocytoses basses.* Le chiffre de 100.000 est rarement dépassé. On constate d'ordinaire des taux oscillant entre 20.000 et 50.000. Les formes subleucémiques, n'ayant que 6.000 à 15.000 globules blancs par millimètre cube, sont loin d'être exceptionnelles.

La *proportion des monocytes* n'atteint d'ordinaire que 40 à 60 % du total. Aussi ces éléments n'apparaissent-ils pas toujours prédominants ; les granulocytes peuvent en effet être presque aussi nombreux. En outre, les agranulocytes participent, de temps à autre, pour une faible part, à la constitution du pourcentage total. Ce qui frappe, c'est la présence d'un nombre élevé de cellules en imposant par leur taille exceptionnelle, au-dessus de celle de tous les autres globules blancs ; tels en effet se manifestent à l'observateur les monocytes.

Leur noyau volumineux, peu coloré en comparaison de celui des lymphocytes, semble dépourvu de nucléoles distincts. Il est composé d'un réseau chromatinien fin, souvent très subtil, qui se dispose en poussière, en grumeaux inégaux ou en striations délicates. Sa forme, variable avec l'âge, comme avec l'acuité du syndrome leucémique, va de la sphère légèrement déprimée à l'un de ses pôles jusqu'à l'incurvation réniforme ou en fer à cheval ; elle peut même

aboutir à la lobulation, tandis que la basichromatine se condense en gros blocs inégaux. On reconnaît là les caractères du noyau monocytaire. Mais de bonnes colorations sont indispensables pour bien l'apprécier et pour établir sa différenciation avec les myéloblastes et les myélocytes. Parfois, surtout dans les cas à évolution précipitée, il prend un aspect spongieux sur lequel Ferrata a beaucoup insisté. Cette image est si spéciale que l'on ne l'oublie pas après l'avoir vue. Cependant, beaucoup d'auteurs ne l'admettent pas comme pathognomonique du monocyte ou de son ancêtre le monoblaste. Aussi recommandons-nous de ne l'accepter pour telle que dans un sang contenant un chiffre élevé de monocytes ordinaires.

Le diagnostic des monocytes se confirme par les particularités du protoplasme. Teinté en gris cendré par le Giemsa, en un ton mélangé de gris et de bleu par la coloration panoptique, il s'oppose à la teinte toujours franchement bleuâtre et plus nettement basophile du protoplasme lymphocytaire. De plus, on y trouve très souvent des granulations très menues, plus ou moins denses, volumineuses et régulières, qui sont amphophiles et présentent une affinité azurophile en tous points comparable à l'affinité neutrophile des granulations polynucléaires. On note maintes fois enfin une grande variabilité des contours cellulaires, par suite des prolongements pseudopodiques qu'avance le cytoplasme. D'où l'aspect parfois allongé des monocytes, leur conférant une allure endothélioïde ou étoilée ; d'où aussi leurs apparences amiboïdes (Chauffard et Mlle Bernard). Dans ses formes jeunes, monoblastiques ou indifférenciées, le monocyte peut tellement ressembler aux formes indifférenciées des séries granulocytaires et lymphatiques (myélocyte agranuleux ou homogène, orthobasophile de Dominici, mononucléaire orthobasophile, lymphoïdocyte de Pappenheim, leucoblaste de Türk, etc.) qu'un diagnostic cytologique précis n'est plus possible et demeure un diagnostic d'impression. La réaction à l'oxydase est, soit positive, soit négative.

Comme nous l'avons déjà dit, à côté des monocytes se voient des *polynucléaires*, jusqu'à 40 % ou davantage du pourcentage total, et avec une proportion variable de *myélocytes* dans divers cas. Un examen rapide conduirait dès lors à conclure à une forme spéciale de leucémie myéloïde. Les représentants de la *série lymphoïde* restent d'ordinaire à un chiffre faible dans les leucémies à monocytes.

Les modifications des *hématies* sont importantes. Elles font partie intégrante de la maladie dont elles constituent presque un symptôme. L'anémie est toujours marquée, souvent forte. Il est rare que le taux des globules rouges dépasse 2.000.000. Les hématies nucléées sont constantes. De même l'aniso- et la poïkilocytose ; la polychromatophilie ne manque guère, maintes fois fort accusée.

Les *troubles de la coagulation*, retard bien plutôt qu'accélération, se retrouvent presque toujours. L'irrétractilité du caillot est souvent observée. Enfin le *temps de saignement* présente, dans la plupart des cas, des anomalies que confirment le signe du lacet ou d'autres signes de même signification.

Il y a là un ensemble qui prouve que les stigmates érythrocytaires et plasmatiques vont de pair avec les modifications de la série blanche dans cette forme de leucémie plus que dans toutes les autres. Aussi certaines formes de leucémie à monocytes sont-elles apparues comme associées à un syndrome d'anémie pernicieuse ; ou bien le diagnostic d'anémie pernicieuse a-t-il été porté dans des cas de leucémie à monocytes où les modifications érythrocytaires prenaient ou semblaient prendre le pas sur celles des globules blancs. Ces constatations, que nous ne pouvons que mentionner au passage, touchent à la question des leucanémies et des associations syndromiques des troubles leucocytaires et hématiques, aussi intéressantes au point de vue clinique que biologique.

Les différences entre l'hématologie de la leucémie à monocytes et celle des leucémies myéloïdes et lymphatiques se mettent sans peine en évidence.

Dans la *leucémie myéloïde*, la leucocytose est toujours forte et parfois énorme. La moyenne est de 100.000 à 400.000 leucocytes ; nous en avons observé jusqu'à 980.000. Les chiffres au-dessous de 50.000 sont rares et s'expliquent soit par des anomalies d'évolution, soit par l'action des rayons.

L'élément prédominant est le granulocyte. On le trouve à tous les stades de son évolution. Au stade de myéloblaste, c'est un élément à protoplasme presque incolore ; le noyau est clair, riche en nucléoles, a sa chromatine finement colorée et disposée en délicates mailles striées ou réticulées. Mais la majorité des cellules est formée par des myélocytes, cellules habituelles de la moelle ; le protoplasme, le plus souvent abondant, se spécifie par sa richesse en granulations, neutrophiles pour la plupart, parfois baso- ou éosinophiles ; le noyau, analogue à celui des myéloblastes, se présente avec une chromatine plus ou moins chromophile, rangée sous forme de fines bandes étroitement pressées en un réseau où les nucléoles, assez nombreux, n'apparaissent pas toujours bien nettement. Les polynucléaires enfin laissent voir un protoplasma parsemé de granulations neutro-, éosino- ou basophiles, le plus souvent oxydaso-positif, et un noyau fragmenté en plusieurs lobes. Les éléments non granulocytaires semblent parfois faire défaut. Cependant, si on pousse le pourcentage assez loin, on compte 10 à 20 % d'agranulocytes et monocytes. Ce chiffre, converti en nombre absolu, correspond à une valeur double ou triple de la normale, ce qui a fait dire à certains auteurs que la leucocytose de la leucémie myéloïde ne traduit pas seulement une hyperplasie du système granulocytaire.

Le sang rouge est peu modifié. Il est épais et, malgré cela, a un aspect pâle. Il présente toujours un léger degré d'anémie, ne contenant guère que 3 à 4.000.000 d'hématies ou même moins. Les hématies nucléées sont fréquemment constatées. Les anomalies globulaires sont parfois très nettes, surtout l'aniso- et la poïkilocytose. Les troubles de la coagulation sont rares, le temps de saignement à peu près normal.

Dans la *leucémie lymphoïde*, la leucocytose va de 50.000 à 150.000, pouvant atteindre 200.000 à 300.000. Mais elle peut descendre jusqu'à 20.000 et moins.

Les frottis imposent le diagnostic au premier coup d'œil. Presque tous les globules blancs sont du même type. Ce sont des petits lymphocytes, d'un volume un peu supérieur à celui des hématies, à protoplasma à peine colorable et restreint, à noyau dense et pycnotique, toujours oxydaso-négatifs ; il n'y existe en règle qu'une très faible proportion de grands lymphocytes : ces faits sont bien connus. Il y a en outre une forme à grands lymphocytes, dont le volume est à peu près double de celui des précédents. Leur protoplasme est clair et transparent, légèrement bleuâtre, renfermant assez souvent quelques rares granulations azurophiles. Leur noyau, un peu plus clair que celui des petits lymphocytes, montre une basichromatine épaisse et fortement chromophile, disposée en grosses mottes rayonnantes plutôt qu'en bandes ou réseaux ; il est volontiers un peu incurvé ou creusé d'une petite dépression en un point de son pourtour. Les formes de lymphémies à prédominance de grands lymphocytes sont aussi rares que les premières sont fréquentes ; elles affectent d'ordinaire une marche subaiguë. Dans les deux types, les globules blancs autres que les lymphocytes sont en infime minorité. Les polynucléaires n'atteignent presque jamais des taux dépassant 5 à 7 % ; leur chiffre absolu n'excède pour ainsi dire pas la valeur absolue normale et lui reste d'ordinaire inférieur. Les monocytes se rencontrent rarement, les myélocytes exceptionnellement.

Le sang rouge offre des modifications très variables. L'anémie existe toujours, mais en général modérée, oscillant aux environs de 3.000.000 d'hématies. On peut voir celles-ci baisser vers 1.000.000. L'aspect des globules rouges demeure aussi uniforme que celui des globules blancs. Les hématies nucléées sont pour ainsi dire exceptionnelles ; l'aniso- et la poïkilocytose sont absentes ou à peine apparentes. Les troubles de la coagulation et du temps de saignement ne se rencontrent guère.

* * *

On peut synthétiser, au point de vue pratique, les notions qui précèdent par les données suivantes :

Cliniquement, les leucémies myéloïdes et lymphoïdes se reconnaissent sans peine. Il n'en est pas de même de la leucémie à monocytes. On la soupçonnera cependant lorsqu'on se trouvera en face de leucémies affectant certains caractères spéciaux. Nous retiendrons, à cet égard, les leucémies à hémorragies répétées, les leucémies où la rate se montre hypertrophiée en même temps que les ganglions, les leucémies enfin le plus souvent décrites sous le nom de leucémies lymphoïdes à type splénique.

L'hématologie est, de toute évidence, seule capable d'assurer le diagnostic. La présence de monocytes dans le sang, constatée de façon continue et à un taux suffisamment élevé, impose l'idée de

leucémie à monocytes. On rencontre fréquemment ces éléments dans les éventualités cliniques que nous venons de citer. Le diagnostic hématologique le plus difficile se pose entre la leucémie à monocytes et les poussées monocytaires développées au cours d'une leucémie myéloïde. L'association myélo-monocytaire prête surtout à contestation, dans les faits de poussée monocytaire assez accusée pour masquer momentanément le fond myéloïde de la maladie.

Après la mort, l'*examen des organes* confirme le diagnostic de leucémie à monocytes, à condition que s'observe dans les organes hématopoïétiques une prolifération, soit du tissu réticulaire, soit du tissu endothélial, soit des deux tissus à la fois. De telles constatations mènent à poser parfois le diagnostic rétrospectif de leucémie à monocytes ; ce diagnostic est même impossible pendant la vie chez les sujets où le seuil des monocytes reste trop bas pour permettre leur essaimage hors des organes hématopoïétiques dans le courant circulatoire.

d) LA RÉTICULOGRANULOMATOSE DIFFUSE MALIGNE

Le 2 juin 1930, le dénommé Joseph R..., célibataire, âgé de 35 ans et exerçant la profession de plâtrier, est admis à l'Hôpital Civil de Colmar pour un état de fatigue générale et de faiblesse musculaire intense, le rendant incapable de tout travail.

Cet homme avait déjà fait en juin et juillet 1929 un court séjour à l'hôpital pour une pneumonie lobaire franche aiguë à droite, dont il s'était complètement guéri, tant cliniquement que radiologiquement.

Dès septembre 1929, il avait ressenti un alourdissement de ses membres et une courbature générale ; puis les muscles des membres supérieurs se gonflèrent d'abord à droite, puis à gauche, en même temps que paraissait une teinte rouge violacé des téguments de ces membres. La maladie gagna ensuite les deux mollets, les muscles se durcissant de plus en plus, tandis que la teinte de la peau virait vers le violet foncé et devenait de plus en plus hyperesthésique. Finalement l'apparition de symptômes encore plus alarmants : troubles de la déglutition des solides, troubles de la phonation et une toux pénible avec expectoration mirent R... dans un tel état qu'il dut demander son hospitalisation.

A l'examen, on trouve une peau dont la couleur varie du rouge lie de vin au bleu violacé et qui recouvre des extrémités dures et enflées.

Les téguments présentent comme lésion initiale une macule plane de la taille d'une pièce de 5 francs, non adhérente aux plans profonds et dont la coloration si particulière est due à de nombreux petits points séparés paraissant être des capillaires dilatés. L'épiderme se lichénifie au niveau dse lésions et la lichénification s'étend à mesure que gagnent les lésions profondes. Celles-ci finirent par atteindre, en l'espace de 18 mois, la totalité de la face antéro-interne des deux bras et des deux jambes avec quelques rares foyers au niveau du thorax. Partout la même teinte livide d'une peau sèche et parcheminée avec induration et enflure des muscles sous-jacents dont la force dynamométrique a considérablement baissé et un œdème dur infiltrant les parties avoisinantes. Deux petites taches sur le thorax, un léger piqueté couleur lie de vin aux ailes du nez et aux régions sourcilières complètent l'aspect extérieur de ce malade.

Aux organes internes : poumons, cœur, rate et foie, aux ganglions et au squelette, aucune lésion constatable, ni cliniquement, ni radiologiquement. Urines sans particularités.

Passons sur les essais de traitement, multiples et sans efficacité.

En janvier 1931, son état est absolument lamentable. Amaigrissement marqué avec température subfébrile, douleurs et saignements de la langue, peau jaune paille sèche, tendue et prurigineuse, recouvrant des tissus lardacés et épaissis et des muscles enflés ou flasques, œdèmes, dyspnée intense, dysphagie nécessitant l'emploi fréquent de la sonde. L'état de délabrement physique de plus en plus marqué amène finalement le 25 mars une bronchopneumonie du sommet droit, avec crachats sanglants, qui amène la mort en deux jours. La maladie avait duré 19 mois.

Tous les examens de laboratoire étaient restés négatifs. Les résultats de l'intradermoréaction, de l'examen des crachats, de l'inoculation au cobaye permirent d'exclure la tuberculose, ceux de l'examen sérologique et chimique du sang et de l'examen des urines d'exclure la syphilis, une affection des reins et le diabète. A noter une augmentation appréciable du métabolisme de base à + 45 %, constatée seulement une fois, il est vrai. Tous les examens radiologiques du poumon montrèrent un aspect normal ; un transit de l'œsophage décela une difficulté très marquée de la déglutition.

Une biopsie faite le 17 juillet 1930 à l'avant-bras droit montra des lésions que nous décrirons plus loin ; elle fut suivie de cette réponse : « il s'agit probablement d'une maladie de système, ou d'une lymphogranulomatose d'un type tout à fait particulier ».

Cette biopsie devait orienter les recherches nosologiques dans un sens bien déterminé, qui trouva un complément dans l'étude hématologique du cas.

Le premier examen de sang fait le lendemain de l'entrée du malade à l'hôpital donne une image normale : 5.200.000 globules rouges, 4.100 globules blancs dont 68 % de polynucléaires, 2 % d'éosinophiles, 1 % de basophiles, 20 % de lymphocytes, 7 % de monocytes.

Pendant la plus grande partie de l'observation, la formule sanguine n'offrit guère de variations importantes. Ce n'est que très lentement que la déglobulisation progresse, puisque le taux des globules rouges ne descend au-dessous de 4.000.000 que dans le dernier mois de la maladie ; le valeur globulaire toujours un peu basse a oscillé entre 65 et 80 %.

Les variations de la série blanche étaient en même temps plus marquées et plus importantes, notamment vers la fin. Tandis que pendant longtemps le taux leucocytaire avait oscillé entre 3.200 et 11.000, il monta brusquement dans les derniers huit jours d'abord de 6.000 à 12.000, puis la veille de la mort à 22.600. Cette particularité prend toute sa valeur si on la rapproche de l'image des monocytes du sang. Supérieure au taux normal dès le 26 juin 1930, la monocytose a persisté pendant toute la durée de la maladie et a participé largement à la poussée leucocytaire terminale.

Les monocytes observés étaient tous d'un assez grand volume, trois fois plus grands que les polynucléaires avec un noyau volumineux, fortement teinté, contenant une chromatine à disposition réticulée et de forme souvent irrégulière, étiré, lobé ou pourvu d'une ou plusieurs excroissances à sa périphérie. Le protoplasme étalé, faiblement basophile, contenait souvent quelques granulations azurophiles. Dans les frottis des derniers jours, les moncytes à noyau anormal ou bizarre se montraient plus nombreux, ceux à granulations

azurophiles plus fréquents et les granulations plus nombreuses dans chaque cellule.

Il y a donc eu une véritable poussée monocytaire dans le sang. L'abondance des cellules du même type, retrouvées à l'autopsie dans les coupes de tissus et des organes avec des caractères analogues et n'en différant que par les réactions colorantes (qui ne sont jamais identiques dans les frottis de sang et dans les coupes des organes), permet de considérer cette poussée subleucémique comme une invasion du sang par les monocytes tissulaires.

L'autopsie donnait la confirmation de la bronchopneumonie du sommet droit ; les masses musculaires étaient pâles et atrophiques, mais encore facilement reconnaissables. Les ganglions lymphatiques n'étaient pas nettement hypertrophiés. Le foie, pâle, ferme, pesait 1.700 gr. ; la rate était modérément augmentée de volume et pesait 320 gr. Enfin, le moelle osseuse diaphysaire, examinée à la partie moyenne du fémur, avait une coloration gris rougeâtre et un aspect gélatiniforme.

Examens histologiques

Nos observations histologiques se rapportent à un double matériel : biopsique et nécropsique.

Le premier prélèvement biopsique fut pratiqué environ 9 mois après le début des symptômes ; il comprenait du tégument et une épaisseur assez considérable de muscle provenant de l'avant-bras, où les lésions étaient particulièrement intenses.

L'aspect histologique était singulier ; si l'épiderme était sensiblement normal, par contre tous les autres tissus : derme, graisse et muscles, étaient le siège de lésions intenses ; elles consistaient en un infiltrat granulomateux construit sur le schéma d'un tissu lymphoïde : des cellules libres étaient maintenues par des éléments fixés anastomosés en une trame. Les cellules libres comprenaient des éléments leucocytoïdes, analogues aux divers leucocytes mononucléés mais présentant des différences avec ceux-ci, des déformations et un certain degré de monstruosité, et de grands éléments « épithélioïdes » ; ceux-ci montraient toutes les transitions et toutes les analogies possibles avec les éléments fixes ; leur parenté était évidente.

Les monstruosités étaient encore beaucoup plus marquées sur les éléments épithélioïdes ; on y retrouvait toutes les anomalies de noyaux qu'on voit dans les cellules de Sternberg : noyaux multiples, déformés, hyperchromatiques, tuberculeux ; cependant la taille de ces cellules n'atteignait jamais celle que peuvent atteindre les cellules de Sternberg.

La distribution des lésions n'était pas moins remarquable que leur constitution : elles étaient absolument généralisées à tout le mésenchyme et absolument diffuses ; elles prédominaient dans les cloisons interfasciculaires du muscle — amenant l'atrophie de celui-ci surtout par compression ; elles étaient très importantes dans le derme profond et dans la graisse, généralisées, nous le répétons, mais inégalement réparties, plus denses en certains endroits — sans raison anatomique apparente — discrètes ailleurs ; la graisse subissait une sorte de « Wucherungsatrophie » et la vésicule adipeuse perdant ses lipides progressivement s'intégrait au granulome.

En face d'un tel tableau histologique, nous ne pûmes porter aucun diagnostic précis. Un seul aurait été possible, celui de « Dermatomyosite » ; mais nous avouons avoir ignoré alors cette maladie, à

la vérité exceptionnelle. Cette ignorance pour une fois fut heureuse ; ne sachant de quelle affection il pouvait s'agir, nous pensâmes alors, non pas à une maladie locale, mais à une maladie généralisée, une maladie de système. Pour vérifier cette hypothèse, il nous fallait un ganglion lymphatique au moins ; pour l'obtenir, il nous fallut insister auprès du chirurgien (Dr Betz), celui-ci refusant d'abord d'opérer puisqu'il n'y avait nul ganglion d'hypertrophié, ni même nettement perceptible ; ce fut au hasard qu'il incisa dans la région sus-épitrochléenne, où la dissection lui permit de trouver un ganglion de volume sensiblement moyen.

L'étude des lésions de ce ganglion était capitale pour notre conception, puisqu'elle démontre que, d'emblée sans doute, en tout cas dès les premiers mois de la maladie, celle-ci n'était pas plus ou moins localisée aux muscles et à la peau, mais franchement systématisée. L'aspect de ce ganglion est identique à celui des ganglions prélevés à l'autopsie, plus de dix mois plus tard.

Matériel d'autopsie

Nous ne voulons pas répéter ici ce qui a été déjà publié complètement. Nous n'en donnons que l'essentiel.

Les lésions de la *peau* et des *muscles* sont assez peu différentes de celles constatées lors de la biopsie ; elles restent d'ailleurs dans le même plan, elles sont simplement plus évoluées ; elles ont abouti à l'atrophie des muscles, souvent très avancée, et à la résorption de toute la graisse ; il y a eu une véritable rétraction et la granulomatose est encore plus diffuse, elle est devenue presque homogène. Les mêmes lésions ont été trouvées dans la langue et dans les piliers du diaphragme (la dyspnée, caractère clinique important de notre cas, s'explique ainsi) où elles étaient particulièrement intenses ; par contre, elles étaient très légères dans le myocarde, n'aboutissaient ni aux infiltrats denses, ni à l'atrophie musculaire, et cliniquement, le cœur avait « tenu » jusqu'à la fin.

Des lésions plus ou moins intenses, de même ordre, ont été constatées dans les organes les plus divers, *sous-muqueuse* et paroi de l'*estomac* et de l'*intestin*, le *pancréas*, l'*épiglotte* et le *larynx*, le tissu conjonctif des *reins* (l'appareil glomérulo-tubulaire était normal), le *bassinet*, les *surrénales*, l'adventice de l'*aorte*.

L'aspect de la *rate* et des multiples *ganglions lymphatiques* examinés est des plus particuliers : en bref, il y a eu transformation granulomateuse totale, mais sans destruction, les différentes parties des organes restant en place ; il y a eu remplacement des tissus normaux par un tissu granulomateux où prédominent les éléments réticulo-endothéliaux épithélioïdes, avec cellules monstrueuses. En cela réside une différence essentielle avec la lymphogranulomatose maligne de Paltauf-Sternberg. Des modifications semblables se rencontrent dans les follicules clos du tube digestif.

Le *foie* montre de petits infiltrats des espaces de Kiernan et une réaction diffuse des cellules de Kupffer, qui présentent des aspects irritatifs et des monstruosités.

Enfin, à notre profonde surprise, la *moelle* du fémur est complètement aplastique et en régression manifeste, réduite à une masse myxoïde parsemée de vésicules adipeuses petites et rares. Il ne reste pas un myélocyte.

Si l'on rapproche ces faits hématologiques et cliniques des constatations histo- et anatomopathologiques, le cas de ce malade présente des particularités très importantes et de deux ordres. D'une part, il s'est agi d'une maladie de système à caractères cliniques et

histopathologiques, qui ne trouvent leur équivalent dans aucune des observations même analogues que nous avons pu dépouiller ; d'autre part, les éléments constitutifs, pour une part importante, des lésions histopathologiques, ont passé plus ou moins transitairement et plus ou moins abondamment des tissus dans le sang.

Dès la première biopsie, les caractères histopathologiques très spéciaux de ce cas nous étaient apparus, sans toutefois qu'il ait été possible dès ce moment d'en faire une affection nettement différente de la lymphogranulomatose.

Les constatations fournies par les autres biopsies d'une part, par l'étude des organes de l'autre, démontrèrent l'existence d'une infiltration diffuse de tout le tissu conjonctif sous-épidermique et viscéral, partout du même type et composée d'éléments de nature diverse d'aspect leucocytoïde et épithélioïde avec des cellules géantes plus ou moins monstrueuses. Ce processus granulomateux de l'ensemble de la trame conjonctive a amené des destructions tissulaires au niveau de la plupart des organes et tissus, le plus souvent par compression, jamais par envahissement destructif à la façon des néoplasmes. Atteignant les organes adénoïdes au même titre que les autres formations mésenchymateuses, il ne montre pour ceux-ci aucune électivité qui permette de l'assimiler à la lymphogranulomatose maligne.

Il s'agit donc bien là d'une réticulogranulomatose diffuse et nous avons déjà développé dans la thèse de notre élève Grévilliot tous les points par lesquels cette affection d'un type histologique absolument individualisé peut être distinguée d'autres affections cliniquement voisines et proches, mais nosologiquement différentes.

Qu'il nous suffise de rappeler qu'elle fournit un chaînon intermédiaire important, sinon essentiel, dans la longue série qui va des proliférations tumorales mésenchymateuses par la lymphogranulomatose, le mycosis fongoïde, les dermatomyosites aux inflammations spécifiques et banales d'une part, les leucémies d'autre part.

Le second point qu'il importe de souligner dans ce cas concerne la question si controversée des rapports entre la composition cytologique des granulomes tissulaires et leur répercussion sur la cytologie du sang. La controverse bien ancienne entre les adeptes de la genèse étroitement hématopoïétique — c'est-à-dire limitée aux centres érythrocytogènes et leucocytogènes spécifiquement différenciés dans ce sens — et ceux de la genèse histiogène — c'est-à-dire à point de départ mésenchymateux — des cellules sanguines est loin d'être éteinte. La découverte de centres hématopoïétiques extramédullaires, notamment de la région interrénale (Ravina et Wolf, Oberling), celle de l'histiogenèse des polynucléaires et lymphocytes (Dominici, Grawitz, Maximow, Wilamowitz-Möllendorff) a montré que la conception étroitement spécifique de l'hématopoïèse était difficilement acceptable jusque dans ses dernières conclusions. L'ensemble des travaux sur les tissus réticuloendothéliaux, leurs cellules fixes et mobiles, sur l'histiocyte et le monocyte a définitivement établi la possibilité du passage de cellules des tissus mésenchymateux dans le sang. Les travaux sur les monocytes et les leucémies à mono-

cytes (Schilling, Merklen et Wolf) ont fixé certains des aspects anatomocliniques de cette question.

Mais, si la possibilité du passage de cellules histiogènes dans le sang circulant ne fait plus de doute aujourd'hui, les conditions de sa réalisation restent encore parfaitement ignorées. Bien qu'il existe une série de travaux récents et anciens sur les corrélations entre la pullulation intramédullaire de certaines cellules blanches et l'augmentation de leur taux dans le sang, le mécanisme en reste absolument inconnu. Nous avons envisagé ailleurs avec M. Merklen les facteurs susceptibles de modifier le seuil de passage des cellules des centres vers les vaisseaux, mais il est difficile de vérifier expérimentalement les suggestions fournies par la clinique et l'anatomie pathologique.

On sait qu'il existe des décharges cellulaires des tissus hématopoïétiques vers le sang sous l'influence de certains chocs chimiques ou biochimiques. Dustin a mis en valeur toute l'importance physiopathologique de cette question et les nombreux essais de blocage réticuloendothélial ont élucidé certains points de détail. Quand les centres regorgent de cellules, il semble bien qu'il faille un facteur accessoire, trouble vasomoteur profond, poussée fébrile, modification brusque de la composition du sang, pour en faire sortir les cellules.

Dans notre cas — et c'est ce qui en accroît l'intérêt — le seul fragment de moelle osseuse examiné était absolument vide de cellules, offrant une image de « myélophtise » absolue, comme on la trouve seulement dans les anémies pernicieuses les plus aplastiques. Même lorsqu'on rencontre une moelle fémorale ayant perdu toute hématopoïèse, elle présente un aspect tout à fait différent de celui de notre cas : c'est alors généralement une moelle graisseuse tandis qu'ici elle était absolument vide de cellules et myxoïde. Or il n'y eut pas d'anémie appréciable, d'une part, et d'autre part, la polynucléose provoquée par la bronchopneumonie s'établit comme d'habitude dans le sang et dans le poumon. On doit donc se demander où se passa le phénomène de myélopoïèse et si le tissu de granulomatose a fourni au sang une partie de ses polynucléaires.

Nous ne nous dissimulons pas les objections que l'on peut faire à cette hypothèse. Nous n'avons pas trouvé d'érythroblastes parmi les autres éléments du granulome et d'autre part il pouvait y avoir vicariance dans d'autres territoires médullaires. C'est précisément l'absence d'anémie, même en pleine période cachectique, qui avait détourné notre attention de la moelle osseuse, de sorte que nous n'avons fait qu'un seul prélèvement pour avoir une autopsie complète.

Le choc fébrile des derniers jours et la perturbation humorale qu'entraîna la formation des foyers bronchopneumoniques sont les facteurs qui, à notre avis, ont eu sur le seuil de passage des cellules des tissus vers le sang le rôle de *déclenchement* dont nous avons parlé plus haut. En même temps qu'étaient expulsés dans le sang des polynucléaires, les monocytes que décèlent nos coupes en si grand nombre dans les foyers d'infiltration réticulogranulomateuse se libéraient pour passer dans le sang, réalisant la poussée terminale de monocy-

tose. Celle-ci avait depuis le début des accidents cliniques, marqué l'image sanguine d'une empreinte qualitative qu'un graphique met bien en évidence. Les décharges monocytaires des derniers jours ajoutaient au caractère qualitatif de la monocytose le critère quantitatif qui se traduisait par une véritable poussée subleucémique. Comme une partie au moins de la moelle osseuse a été manifestement privée de son activité, cette poussée subleucémique n'en est que plus remarquable. En regard des modifications tissulaires granulomateuses, elle acquiert la valeur d'une expérience in vivo, qui apporte à l'origine histiogène de certaines cellules du sang une confirmation de plus.

On peut s'étonner d'ailleurs qu'elle ait pu s'observer dans un cas de réticulogranulomatose, tandis que les nombreux cas de lymphogranulomatose maligne observés et étudiés si minutieusement dans ces dernières années n'offrent pas d'exemples comparables de passages de leurs cellules constituantes dans le sang, l'éosinophilie sanguine ne jouant jamais qu'un rôle effacé et en vérité très transitoire dans la plupart des cas de maladie de Paltauf et Sternberg. Il nous semble que la constitution histologique peut expliquer ce phénomène exceptionnel. En effet, la lymphogranulomatose fait des foyers nodulaires circonscrits qui détruisent les organes et tissus par l'infiltration et la compression et bouleversent très souvent leur structure histologique. La réticulogranulomatose au contraire ne modifie guère la structure d'ensemble des organes et tissus qu'elle atteint, elle y crée plutôt une pullulation très analogue à celle des leucémies, mais dont le type cellulaire polymorphe s'oppose au type monomorphe de celles-ci. C'est cette infiltration cellulaire diffuse qui a permis, à notre avis, le passage dans le sang des monocytes tissulaires.

Il existe ainsi toute une série de réactions pathologiques du tissu réticulo-endothélial, dont nous avons individualisé les formes réactionnelles, infectieuses, leucémiques et tumorales.

III. PATHOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

a) LE SEUIL D'ÉLIMINATION DES GLOBULES ROUGES

En comparant les frottis de la moelle osseuse et ceux du sang, de nombreux auteurs ont noté entre eux un parallélisme net, tels Widal, Senator, Menetrier. Tout spécialement est-il naturel que l'on retrouve dans la moelle les éléments jeunes dont la présence dans le sang traduit une forte régénération hématopoïétique. L'expérimentation, de son côté, a maintes fois fourni la preuve de cette concordance, si bien que Schilling et ses collaborateurs ont réussi à ériger en véritables tableaux les corrélations entre les frottis sanguins et médullaires.

A l'opposé, plusieurs faits cliniques et expérimentaux ont mis en évidence des discordances considérables. Ainsi, dans le sang, hématies adultes ou vieillies, leucocytes déviés vers la droite, multinucléées et pycnotiques ; dans la moelle, formes jeunes des séries rouges et blanches. Bien plus, la discordance s'observe en règle chez l'adulte normal : sa moelle contient des globules rouges nucléés, des myélocytes, des myéloblastes même parfois, les uns et les autres faisant totalement défaut sur les frottis du sang.

Vaquez et Aubertin, Menetrier et Aubertin ont publié des cas d'anémie aplastique sans aucun élément jeune avec, à la biopsie ou l'autopsie, une moelle en pleine et forte régénération. Cade, Labbé et Salomon, Rossi ont observé des faits analogues. Nous-mêmes avons eu l'occasion de renouveler ces constatations à quelques reprises : sang d'anémie aplastique ou hypoplastique, moelle avec abondance d'éléments adultes ou jeunes, globules nucléés, hématies réticulées, normocytes et normoblastes.

Les images discordantes du sang et de la moelle, dans la série blanche, justifient pour une bonne part les particularités de certains états leucémiques auxquels ont été réservées des désignations plus variées qu'exactes : pseudo-leucémie, aleucémie, leucémie aleucémique.

Sur un autre terrain, les tumeurs de la moelle osseuse peuvent ou non avoir une répercussion sur le sang. Tel l'exemple des myélomes, néoplasmes dus à la prolifération par places des éléments granulocytaires : ou bien la circulation ne contient aucun élément de même ordre, ou bien on y découvre un certain nombre de myélocytes ou myéloblastes. Nous avons distingué, avec le professeur Masson, les tumeurs pures de la moelle de celles qui s'accompagnent de retentissement sur le sang.

Les deux éventualités de concordance et discordance entre moelle et sang pouvant l'une ou l'autre se réaliser, il est naturel de rechercher les causes qui dictent chacune des modalités. Il faut bien dire que jusqu'à présent manque toute explication plausible.

En ce qui concerne l'adulte normal, on admet que les cellules sont incapables de quitter la moelle avant d'avoir acquis une suffisante maturité. Cependant les faits de concordance prouvent que, tout au moins à l'état pathologique, les cellules jeunes sont susceptibles de migration extramédullaire. Dès lors, le problème revient à déterminer pourquoi elles se comportent autrement chez l'homme malade que chez l'homme sain. On répond en invoquant une hyperproduction réactionnelle ou tumorale de la moelle qui, surchargée, rejette au dehors des globules encore immaturés. Conception qui ne rendrait en tout cas que fort incomplètement compte de la réalité, témoin les myélomes sans myélémie, les lymphadénomes sans leucémie, les moelles rouges d'anémie sans normoblastémie.

La présence dans le sang d'éléments jeunes n'implique pas, d'autre part, que la moelle soit en hyperplasie dans son ensemble ; il suffit, en effet, que certaines de ses zones entrent en régénération

pour que se modifie l'image du sang circulant. D'où l'erreur de trop s'en rapporter aux biopsies, susceptibles de donner des réponses différentes selon les zones examinées ; plusieurs auteurs, Aubertin notamment, ont insisté sur cet écueil, et nous ne saurions qu'y souscrire à notre tour : un foyer d'hyperrégénération ou une plage d'aplastie ne valent que pour eux-mêmes.

Il en est du reste ainsi pour tous les organes ; une biopsie indiquant une sclérose du foie n'autorise pas à conclure à une cirrhose totale. Aussi le clinicien doit-il avoir toujours tendance, quand la chose est possible, à juger un organe en s'en fiant avant tout à l'état fonctionnel.

C'est dans cet esprit qu'en réalité nous étudions les frottis du sang, n'ayant pas d'autres moyens d'apprécier la fonction médullaire. De la présence d'un sang aplastique ou hyperplastique nous déduisons l'état d'activité de la moelle ; des recherches réitérées ont montré que, dans la plupart des anémies et leucémies, l'image sanguine correspond plus à la fonction qu'à l'état anatomique médullaire.

Lorsque, dans de telles circonstances, une biopsie décèle une contradiction entre moelle et sang, des réserves s'imposent. Une biopsie d'aplastie coïncidant avec un sang en régénération doit faire supposer l'existence de foyers actifs hors de la zone biopsiée ; maintes fois une autopsie complète a prouvé, par la suite, le bien-fondé de cette manière de voir.

La question est plus délicate lorsque des frottis de sang aplastique vont de pair avec une moelle plastique ou hyperplastique. C'est alors qu'intervient à notre sens un acte spécial, celui de la « libération globulaire ».

Nous réservons le terme de libération globulaire à la série des phénomènes qui font que les globules rouges et blancs, de toutes tailles et de toutes maturités, se décollent du complexe syncytial de la moelle et des centres hématopoïétiques et se répandent dans le torrent circulatoire. Elle se spécifie par l'apparition rapide, en quelques heures, et définitive dans le sang de globules du même type que ceux de la moelle : rapide, ce qui écarte l'idée d'une élaboration de globules nouveaux ; définitive, ce qui écarte celle d'une augmentation transitoire par déplacements globulaires.

L'élaboration de générations jeunes ne provoque une élévation du taux des globules sanguins qu'après un minimum de cinq à six heures, comme a permis de le constater la pratique de l'hépatothérapie. Quand elle aboutit à la formation d'éléments jeunes, elle se réalise en moins de temps que pour les formes normales. Trop hâtive ou viciée d'autre façon, elle laisse apparaître dans le sang des globules non encore parvenus à maturité : hématies polychromes, poïkilotiques, nucléées, etc., témoins courants d'un trouble du fonctionnement médullaire. Ou encore note-t-on des modifications de la valeur globulaire, les cellules néoformées renfermant trop ou trop peu d'hémoglobine et tout parallélisme faisant défaut entre le taux de cette dernière et le chiffre des globules.

L'augmentation par déplacement ou par modification de la répartition globulaire répond de son côté à une action vaso-motrice, notamment étudiée à propos du choc. Sous l'influence de constrictions et de dilatations vasculaires, le sang est chassé ou aspiré de la périphérie au centre ; d'où irruptions brusques dans la circulation de masses globulaires stagnantes dans la rate ou d'autres réservoirs, et susceptibles d'y revenir. Les récentes études sur la contractilité de la rate, suscitées par les recherches de Barcroft, ont en effet montré toute l'importance des dépôts viscéraux profonds dans la régulation du taux des globules circulants. Au cours du choc se manifestent des déplacements globulaires de cet ordre, ainsi que l'ont vu Widal et ses élèves. Ces modifications de répartition ont pour caractère de se montrer transitoires et de durer souvent fort peu de temps. Elles se produisent pour ainsi dire instantanément, en rapport avec la rapidité même du choc.

On voit que l'*élaboration* et le *déplacement* diffèrent notablement de la *libération*. Celle-ci va plus vite que l'élaboration, moins vite que le déplacement. Elle augmente le chiffre des globules par l'apport d'éléments frais correspondant à ceux que la moelle tient en réserve. Cette augmentation persiste et reste acquise jusqu'à destruction des globules libérés.

On peut objecter qu'en hématologie clinique les trois phénomènes ne se distinguent pas toujours aisément les uns des autres. Rien de plus juste. Mais le détachement des éléments retenus dans les mailles de la moelle et des autres centres ne saurait se contester, ne serait-ce que par cette preuve *a contrario* que les anémies aplastiques avec moelle active se spécifient par une absence de libération cellulaire.

Au cours de son article sur l'anémie pernicieuse, Aubertin nous apprend que « Menetrier, dans un travail resté inédit, avait émis l'hypothèse que l'anémie pernicieuse était due à l'impossibilité pour les globules nucléés de se transformer en hématies et de quitter leurs foyers d'origine pour passer dans le sang ». Arneth a certainement envisagé l'idée de libération lorsqu'il a mis en évidence l'importance de la maturation cellulaire dans le phénomène d'élimination des globules vers le sang. Roch et Mozer disent avec grande raison qu'entre les organes hématopoïétiques et le sang il y a un facteur encore insuffisamment étudié, qu'ils proposent d'appeler « seuil d'élimination » des éléments médullaires dans le sang. Ch. Aubertin et Robert Lévy parlent de la diminution du pouvoir d'émission de ces éléments vers le sang par la moelle elle-même, condition qu'ils ont forte tendance à associer à la déficience de production en matière d'agranulocytose sanguine. Citons aussi les récentes recherches expérimentales de Hoff relatives aux modifications de l'image du sang circulant sous l'effet des injections d'acide nucléique ; elles ne peuvent s'expliquer qu'à condition d'invoquer la libération globulaire.

Les facteurs qui régissent la libération globulaire sont à coup sûr complexes. Deux interviennent de toute évidence : l'état physico-chimique du plasma sanguin, la constitution élémentaire des globules.

L'état physico-chimique du sang se traduit par une diminution ou une augmentation de sa viscosité et de sa tension superficielle, par une modification de sa capacité de saturation en ions H ou de son potentiel d'oxydo-réduction (R. Wurmser), sans parler d'autres constantes. Il va de soi que, par leurs variations, ces constantes appellent dans le sang des quantités différentes d'éléments cellulaires. Elles sont, bien entendu, difficiles à mesurer ; mais la pratique des simples frottis suffit à ne pas laisser de doute sur leur existence. La facilité ou la difficulté de l'étalement, les défauts d'homogénéité ou d'égalité de répartition autorisent, par exemple, à admettre des modifications de la tension superficielle ou d'autres des facteurs précités ; on sait que certaines anémies se prêtent mal à de bons étalements. Par ailleurs la coloration, à condition que n'interviennent pas de troubles accidentels du *p*H de l'eau distillée ou des colorants utilisés, peut, par le degré de rapidité et d'intensité du virage, amener à conclure à des altérations du *p*H du sang.

Si sur ce point particulier nous avons laissé de côté les globules blancs en raison de la complexité de leur constitution, nous pouvons dire que la constitution élémentaire des globules rouges vise avant tout leur teneur en hémoglobine et l'état chimique de leur stroma. Ces deux éléments sont d'une égale importance pour l'élaboration des hématies normales.

Il est permis d'avancer que la déficience de l'hémoglobine s'oppose à ce que les hématies soient aptes à être libérées aussi facilement qu'à l'état normal, ou bien ne se libèrent alors que des éléments de teneur hémoglobinique anormale, ce dont témoignent les taux forts ou faibles des valeurs globulaires.

D'autre part, le décollement physiologique des globules dépend de façon essentielle de la composition du stroma, qui se caractérise avant tout par le rapport cholestérine sur phosphatides.

Ce décollement globulaire, cette libération représentent l'acte principal du passage des globules dans le sang. Nous inspirant d'une notion qui a fait fortune pour d'autres organes et à laquelle nous avons fait allusion ailleurs à quelques reprises, nous avons réuni, comme l'ont fait aussi Roch et Mozer, sous le terme de *seuil*, l'ensemble des mécanismes qui président à ce phénomène. L'étude des conditions qui régissent ce seuil nous paraît un des grands problèmes de l'hématologie fonctionnelle.

Nous croyons que les tentatives thérapeutiques doivent tenir le plus grand compte de ces données. Dans les anémies, notamment, on s'efforcera d'agir soit sur l'état physico-chimique du plasma, soit sur le stroma et l'hémoglobine, sinon sur les deux simultanément. Le foie et les extraits hépatiques semblent influencer surtout ces facteurs, d'autant plus que leur action sur les formes aplastiques vraies paraît *absolument* nulle. Par là ils rendent possibles, dans une plus ou moins large mesure, la libération globulaire à l'aide d'un processus qui échappe encore à l'analyse, mais que nous considérons comme relevant fort vraisemblablement des différentes modalités que nous venons d'indiquer.

b) HÉMATIES ET PLASMA DANS LES LEUCÉMIES

On connaît déjà de longue date certains troubles anémiques qui accompagnent les leucémies ; mais, à part une courte revue de Chalier et Chevallier, on n'y a guère insisté d'une façon tant soit peu systématique dans la plupart des travaux contemporains ; aussi relèverons-nous par la suite d'abord les troubles de la série érythrocytaire dans chacune des formes classiques de leucémies. Nous insisterons ensuite sur les qualités hémostatiques du plasma, c'est-à-dire le temps de coagulation, le temps de saignement et le sort du caillot in vitro.

Il est à noter que les *leucémies lymphoïdes chroniques* n'affectent que très peu la série rouge. L'uniformité de ces affections dans leur évolution et dans leur aspect hématologique est un fait d'observation toujours renouvelée. Le dénombrement des globules blancs permet facilement de se rendre compte que le trouble porte sur la seule série lymphoïde ; les polynucléaires et les grands mononucléaires sont normaux tant dans leur proportion relative que dans leur quantité absolue. On constate une légère anémie dont le chiffre oscille entre 3.000.000 et 4.000.000 et une légère diminution des globulins qui ne dépassent guère 100.000 dans la moyenne des cas.

Chalier cite le cas d'un malade porteur de masses ganglionnaires énormes, surtout dans la région cervicale, et dont les hématies oscillèrent autour de 4.700.000 pendant presque toute la durée de la maladie, malgré une aggravation progressive de la leucémie.

Dans un autre cas, cité par le même auteur, malgré une asthénie profonde et une pâleur marquée, les hématies s'étaient maintenues au chiffre de 4.640.000.

Le temps de saignement est normal et le temps de coagulation oscille autour de 5 minutes. Le caillot se rétracte parfois incomplètement, mais l'analyse de la coagulation vérifie l'existence d'un fibrinogène et d'un fibrinferment normaux.

Ces symptômes restent constants et identiques à eux-mêmes d'un bout à l'autre de la lympholeucémie chronique. Elle évolue sans affecter en aucune façon, dans la majorité des cas, l'hémostase ni l'hématopoïèse érythrocytaire du sujet. Il est cependant des cas où une anémie, même très intense, précède ou accompagne l'apparition des lymphocytes dans le sang.

Ainsi Chauffard et Læderich ont cité un cas de leucémie lymphogène avec 160.000 globules blancs, dont 96 % de lymphocytes, et 500.000 globules rouges avec 12 % d'hémoglobine. La coagulation était retardée et le caillot irrétractile. A l'autopsie on constata une infiltration diffuse de la rate, de la moelle et du foie par des lymphocytes. Naunyn a publié un cas d'anémie intense et prolongée qui se termina par une lympholeucémie des plus classiques. Roque et Chalier ont vu un cas dont le taux des hématies se chiffrait à 1.800.000.

Dans ces cas il s'agissait d'anémie secondaire avec forte réduction de l'hémoglobine et avec absence complète de réaction plastique de la moelle. Les constatations nécropsiques permettent de conclure avec Chauffard que ce sont des anémies par envahissement tumoral des centres sanguiformateurs, c'est-à-dire des *anémies* purement *mécaniques*.

Quand apparaît, au contraire, au cours d'une lympholeucémie un syndrome hémorragique, ce nouveau symptôme implique d'emblée un très mauvais pronostic, parce qu'il indique une variation dans la nature même de la leucémie. On peut voir en effet passer dans le sang des globules jeunes, inégaux de volume et de coloration, des hématies nucléées, et les signes évidents d'une perturbation de la série granulocytaire : polynucléaires à noyau peu lobé et métamyélocytes ; les gros mononucléaires peuvent devenir également plus nombreux. Parallèlement la coagulation in vitro s'allonge au delà de 5 minutes, et le temps de saignement montre parfois des anomalies qui ne vont pas toujours dans le même sens. Le caillot devient plus rétractile qu'auparavant. Tout indique l'apparition d'une *anémie dynamique*, d'une *atteinte fonctionnelle.* En même temps l'allure évolutive s'est modifiée ; elle se précipite et le malade succombe à un syndrome leucémique subaigu ou même aigu.

Telle n'est pas, répétons-le, la terminaison habituelle des cas de leucémies lymphoïdes chroniques, dont l'allure est plutôt lentement progressive. On la rencontre notamment dans les cas compliqués d'une infection intercurrente et dans les cas traités trop intensivement par les rayons. Comme y ont insisté A. et H. Béclère, les irradiations ne peuvent qu'arrêter momentanément la leucémie, qui reprend le plus souvent après quelques temps. Mais cette reprise ne se fait pas toujours analogue au syndrome primitif. Les cellules après le traitement peuvent présenter un caractère plus jeune et moins évolué ; elles semblent plus résistantes. On a pu constater qu'elles prennent une allure néoplasique en tendant à infiltrer les tissus à la manière des cellules cancéreuses. Aussi la poussée leucémique reprend-elle avec un rythme plus rapide et plus irrésistible et le malade succombe-t-il plus facilement. Ces faits sur lesquels ont insisté Aubertin, Pagniez, Sabrazès et Warthin, sont bien connus de la plupart des radiologistes. Ils se traduisent par une modification à peu près parallèle — c'est à souligner — des granulocytes et des érythrocytes dans l'image antérieurement monotone de la lymphémie. Simultanément ou déjà auparavant, on peut noter un allongement du temps de coagulation.

Les troubles sanguins de la *leucémie myéloïde chronique* ne sont pas comparables à ceux de la leucémie lymphoïde chronique. Affectant les centres hématopoïétiques au premier chef et dans tous les cas, la myélémie amène toujours une *anémie fonctionnelle* importante.

Réduits en moyenne au-dessous de la moitié de leur chiffre normal, les globules rouges sont très inégaux de volume, de teinte et de forme et renferment une proportion assez élevée — entre 2 et 5 pour cent — de normoblastes et même de mégaloblastes, ainsi qu'y ont déjà insisté Gilbert et Weill. Les globulins, parfois très fortement augmentés de nombre, atteignent 400.000 et 500.000. Le temps de saignement est souvent modifié, raccourci à 1 minute 1/2, prolongé à 5 ou 6 minutes ou inégal aux deux lobes de l'oreille et à la pulpe du doigt ; mais l'allongement du temps de saignement n'est jamais

très important. Le temps de coagulation peut être fortement prolongé et nous avons vu dans 2 cas la pellicule de fibrine ne se former qu'après 15 à 25 minutes. La rétraction du caillot est bonne. Dans les rares recherches qui nous ont été possibles, il nous a paru qu'il s'agissait d'une atteinte du fibrinferment plutôt que du fibrinogène (méthode de Wohlgemuth).

Il est difficile de distinguer dans le groupe des leucémies myéloïdes chroniques les formes suivant l'intensité du processus myélogénique, parce que des formes avec des chiffres relativement faibles, 150 à 250.000 globules blancs, peuvent avoir un pronostic beaucoup plus sévère que des formes de 400.000 globules blancs et plus. On a dit que l'évolution dépend surtout du type histologique plus ou moins indifférencié du granulocyte qui apparaît dans le sang. Si cette constatation est exacte dans ses grandes lignes, elle est cependant infirmée par de nombreux cas particuliers. Il semble que le seuil de passage des cellules blanches dans le sang circulant diffère suivant de nombreuses causes et d'un individu à l'autre. Tout accident infectieux, traumatique, toxique peut changer ce seuil. Il varie d'ailleurs spontanément suivant l'état du métabolisme nutritif et de ses troubles, suivant le tonus du système nerveux végétatif et suivant des causes émotionnelles encore mal précisées. Rien ne prouve que dans les leucémies les cellules moins différenciées passent plus facilement dans le sang que les cellules qui le sont plus. Les confrontations plus rigoureuses de l'hématologie clinique et de l'histologie pathologique, les travaux de Menetrier et Aubertin, Pagniez, Coste et Ravina, Herxheimer ont montré que l'image morphologique du sang reflète beaucoup moins l'état des tissus leucémiques qu'on a pu le croire ou le dire antérieurement. Aussi n'est-il guère possible d'établir des rapports fixes entre la diminution des globules rouges et l'augmentation des globules blancs, entre l'anémie et le type de la myélémie. Parfois même il semble que les troubles contemporains de la série rouge et les troubles hémostatiques sont un indice plus sensible du degré de « leucémie tissulaire » que de « leucémie sanguine ».

Dans les cas de myélémie chronique non traitée, le pronostic immédiat doit se faire principalement par l'étude des globules rouges et de l'hémostase. A la suite des travaux de Vaquez, Menetrier, Gilbert, Aubertin et Weill, Chauffard et Læderich ont montré en 1905, que « si, dans les leucémies, l'état des globules blancs dicte le diagnostic, l'état des globules rouges commande en grande partie le pronostic ». Les cas qui ne présentent pas d'anémie appréciable ont un pronostic plutôt bon ; si les temps de coagulation et de saignement ne diffèrent que peu de la normale, on peut escompter une survie de plusieurs années. Quand les stigmates sanguins se rapprochent de l'anémie grave, le pronostic s'assombrit ; mais il n'est nullement désespéré aussi longtemps qu'il n'existe pas de troubles plasmatiques. En effet de tels malades peuvent supporter sans désavantage un traitement radiothérapique rationnel et s'améliorer par la suite, à condition que l'on soutienne la fonction hématopoïétique. Barjon, Aubertin, Chalier ont publié des cas de ce genre. Cependant l'appa-

rition de troubles de la coagulation sanguine, souvent précédés d'accidents hémorragipares, doit faire craindre une issue fatale à brève échéance.

Ces modifications plasmatiques peuvent se faire spontanément, sans cause évidente, dans l'évolution de toute leucémie myéloïde chronique. L'analyse hématologique minutieuse et l'étude des phénomènes cliniques qui les accompagnent permet de leur attribuer la valeur de *poussées évolutives*, véritables crises qui surviennent plus ou moins espacées au cours d'une myélémie chronique. Elles s'annoncent par de petites poussées thermiques avec céphalée et malaise général, en même temps qu'apparaissent dans le sang des formes granulocytaires plus jeunes, myélocytes ou prémyélocytes, en quantité minime. Ces phases subaiguës peuvent se calmer spontanément, mais elles représentent toujours une nouvelle étape vers l'échéance fatale. On peut essayer de les influencer par une radiothérapie prudente ; mais il faut agir avec la plus grande circonspection et mieux vaut irradier alors les os longs que la rate. On ne doit pas oublier, en effet, que les rayons X eux-mêmes peuvent être la cause de ces poussées. A. et H. Béclère ont montré ce fait en 1910, et tous les radiologistes connaissent, depuis la généralisation de ce mode de traitement, des cas de leucémie myéloïde traités pendant longtemps avec un succès évident et terminés brusquement par des accidents hémorragiques foudroyants.

Pagniez, avec Coste et Ravina, a longuement étudié le cas d'un enfant qui fit, à la suite d'une radiothérapie apparemment très efficace d'une myélémie, des accidents hémorragiques surtout périostés, très étendus. Le petit malade présenta plus tard une évolution très bizarre, nettement aiguë et à type tumoral, de sa myélocytose. Dans ce cas le temps de coagulation fut trouvé à plusieurs reprises voisin de la normale ; le temps de saignement, recherché une fois, était un peu allongé.

Dans un cas de leucémie à métamyélocytes, dont le chiffre ne dépassa jamais 150.000, il existait une anémie très nette caractérisée par 2.800.000 globules rouges, dont 2 % d'hématies nucléées, avec une anisocytose et une polychromatophilie marquées. Le temps de coagulation fut trouvé variable entre 4 minutes et 17 minutes, le temps de saignement atteignit une fois 12 minutes. Le traitement entrepris par des radiologistes très compétents n'évita pas une crise hémorragipare qui survint brusquement après 2 ans — peut-être favorisée par une petite infection grippale — et le malade succomba au milieu d'accidents hémarragipares foudroyants en l'espace de 4 jours.

Au contraire, dans un cas de leucémie à myélocytes, puis promyélocytes, puis myéloblastes, dont le chiffre s'éleva en l'espace de 6 mois d'observation de 200 à 980.000 (la maladie datant d'au moins 4 ans d'après les antécédents) les temps de saignement et de coagulation furent trouvés normaux à plusieurs reprises. L'anémie, qui s'intensifiait à mesure que progressait la leucémie, resta toujours du type aplastique et ne devint intense que dans les derniers 15 jours de la maladie avec 1.200.000 érythrocytes et une légère anisocytose, mais sans hématies nucléées. A l'autopsie on trouva une infiltration dense et diffuse de tous les organes et centres hématopoïétiques et une rate de plus de 2 kg.

Ces quelques cas, auxquels on peut joindre un grand nombre de ceux relatés dans les excellents traités de Rieux, de A. Clerc et de Nægeli, dans les travaux de Vaquez, de Menetrier, de Roque et de leurs élèves, montrent d'abord qu'une poussée myélémique sans trouble de la série rouge est d'un pronostic moins grave qu'une crise de leucémie subaiguë et d'anémie combinées. Si des troubles hémorragiques

s'y surajoutent, on devra prendre soin de pallier d'abord à ceux-ci. C'est ce qui explique que dans certains cas de leucémie la médication arsénicale a de meilleurs effets que la radiothérapie, et que parfois même le benzol donne des résultats là où la radiothérapie n'a pas satisfait aux buts thérapeutiques. D'autre part, et c'est le mérite de Béclère d'y avoir insisté le premier, les rayons X peuvent agir d'une façon néfaste sur les fonctions hémostatiques du plasma. On sait que l'irradiation splénique à dose faible est un excellent stimulant de la coagulation sanguine et de l'hémostase. Il est facile de supposer qu'une irradiation pénétrante ou à dose forte pourra avoir des effets inverses, surtout chez des sujets dont le sang se caractérise par une telle labilité physiopathologique que celui des myélémiques. Aussi les hématologistes et thérapeutes commencent-ils à insister sur la différence des indications de traitement entre les leucémies compliquées d'anémie ou non.

Pour les cas qui en imposent déjà cliniquement par l'intensité des troubles hémorragipares, par l'apparition de pétéchies, de poussées purpuriques ou d'hématomes, on devra essayer avant tout d'améliorer les qualités du plasma (selon les méthodes sur lesquelles nous avons insisté avec le Prof. Merklen avant de songer à s'attaquer efficacement au trouble des globules blancs ; même en cas d'urgence, il faudra éviter d'irradier la rate et se contenter de traiter les os longs, en même temps que l'on s'occupera de la déficience fonctionnelle de l'hémostase.

Pour les cas où le trouble plasmatique n'apparaît pas cliniquement, on devra, notamment dans les cas de « poussée évolutive », rechercher soigneusement les caractères de l'hémostase et n'appliquer le traitement que si la réponse est favorable. Même alors, il est recommandable de suivre l'hémostase par la détermination du temps de saignement et de coagulation avant et deux jours après chaque séance de radiothérapie. En ne se tenant pas à ces règles élémentaires, on risque de causer de véritables désastres et de précipiter la fin d'une leucémie myéloïde au lieu de l'arrêter.

Si dans les affections précédentes les troubles du plasma et des globules rouges ont une importance indéniable, dans *les leucémies aiguës* ils passent au même plan que les troubles des globules blancs ; bien souvent ce sont eux qui amènent le malade au médecin ou font faire à celui-ci le diagnostic. Plus encore que pour les leucémies chroniques, il est évident qu'« on peut dire qu'il s'agit là de maladies « totius cruoris » et non d'une évolution morbide exclusivement localisée aux cellules blanches » (Chauffard). L'atteinte des globules rouges est toujours très nette et marquée. Ils ne dépassent guère une moyenne de 1.000.000 à 1.500.000, avec des inégalités de volume, de forme et de teinte qui sont très accusées et une proportion de normoblastes, qui atteint parfois 4 % et plus, et auxquels peuvent se joindre dans de rares cas quelques mégaloblastes. La valeur globulaire oscille autour de l'unité. On se trouve donc toujours en présence d'une anémie intense. Mais si l'atteinte érythrocytaire est toujours nette, il mérite cependant d'être relevé que les troubles plasmatiques ne varient

pas toujours dans le même sens. Le plus souvent on constate une perturbation plus ou moins accusée du temps de saignement et du temps de coagulation. Il existe des cas où le temps de saignement est prolongé et le temps de coagulation normal, et d'autres où c'est l'inverse. Très rarement les troubles plasmatiques font défaut ; beaucoup plus souvent ils se doublent d'accidents hémorragiques très impressionnants.

Dans un cas de leucémie aiguë à prédominance myéloïde qui évolua en une dizaine de jours et montra une augmentation de 100.000 à 240.000 globules blancs, myéloblastes agranuleux à réaction oxydasique faiblement positive, le temps de saignement se montra nettement prolongé, tandis que le temps de coagulation n'atteignait que 6 minutes. L'autopsie montra une infiltration diffuse de tous les organes hématopoïétiques par la cellule myéloblastique, un envahissement périportal dense et une prolifération intertrabéculaire fine du foie sans destruction des travées ni des cellules hépatiques.

Dans un autre cas de myélémie modérée à 80.000 globules blancs, composée de myéloblastes et de prémyélocytes oxydasiques, le temps de saignement se trouva légèrement prolongé, tandis que le temps de coagulation accusa des variations atteignant jusqu'à 12 minutes. A l'autopsie on trouva une infiltration diffuse et très dense des organes par les myéloblastes, infiltration qui était beaucoup plus dense dans la majorité des tissus que dans le sang.

Dans un cas de leucémie lymphoïde chronique qui se termina d'une façon tout à fait aiguë par une poussée de grosses cellules claires, peut-être du type lymphoblastique, le temps de saignement et le temps de coagulation restèrent à peu près normaux jusqu'au bout de la maladie.

De l'ensemble des cas que nous avons pu observer ou que nous avons trouvé relatés ou cités, nous croyons pouvoir conclure que dans les leucémies aiguës courantes le temps de saignement est beaucoup plus fortement troublé et prolongé que le temps de coagulation. Cependant le petit nombre de cas que nous avons pu suivre personnellement sous ce rapport ne nous permet pas encore de porter des conclusions fermes.

A côté de ces leucémies aiguës du type habituel, où la complication par l'anémie fait régulièrement partie du syndrome, il existe un groupe de cas qui méritent une mention spéciale à cause du rôle prédominant qu'y joue l'anémie. Chauffard a insisté en 1905 avec Læderich sur ces cas mixtes de leucémie et d'anémie, dont Leube a décrit le premier en 1900 sous le nom de *leucanémie.*

Il s'agissait d'un jeune garçon dont le sang présentait en même temps les caractères d'une anémie grave avec valeur globulaire élevée et mégalocytes et ceux d'une leucémie avec 13 % de myélocytes pour 10.600 globules blancs. Comme cependant l'autopsie ne montra rien de caractéristique ni pour la leucémie ni pour l'anémie, mais simplement les signes d'une anémie septique grave, le terme proposé de leucanémie fut très discuté par la suite, notamment par Nægeli, et les cas de leucanémies répartis soit dans le groupe des leucémies soit dans le groupe des anémies.

S'il est vrai que le diagnostic de leucanémie ait été posé dans nombre de cas sans raisons absolument valables, l'on ne peut cependant nier qu'il est absolument justifié pour certains cas. Mais il s'agit de bien spécifier ces cas pour ne pas les laisser confondre avec des affections qui ne répondent pas à la même chose. C'est une précaution

sur laquelle ont très judicieusement insisté Chalier et Chevallier. L'étude des observations publiées sous le nom de leucanémie montre qu'il s'agit en réalité de trois groupes bien différents.

Dans une première catégorie on devra ranger les cas de *leucémie aiguë* dans lesquelles l'atteinte érythrocytaire atteignait un degré tellement intense que l'anémie pouvait en imposer comme symptôme équivalent à la leucémie, mais où l'évolution ou encore l'autopsie montraient qu'il s'agissait malgré tout d'une vraie leucémie aiguë. Au cas de Mattirolo, Hirschfeld, Levy, Luce, Sacchonaghi viennent se joindre de nombreuses observations françaises. Nous ne mentionnerons que celles de Chauffard et Læderich ; Eschbach et J. Baur ; N. Fiessinger et P.-L. Marie ; E. Weill (Lyon) ; Jeanselme et Weill ; Sabrazès ; Nobécourt, Géraud et Ch. Richet fils. Dans toutes ces observations on constate joujours la même intrication de leucémie et d'anémie pernicieuse, parfois même ictérigène. L'évolution varie suivant les cas, la leucémie précédant l'anémie ou inversement ou les deux processus évoluant de concert. Dans un seul cas (Paisseau) le temps de la coagulation a été recherché et trouvé allongé, comme nous l'avons indiqué pour la majorité des cas de leucémies aiguës habituelles.

Dans une deuxième catégorie on placera les observations où une cause exo ou endogène évidente est à la base de la poussée myélocytaire accompagnée de normoblastes et de mégaloblastes, avec élévation de la valeur globulaire. Il s'agit en général *d'anémies graves d'origine infectieuse* ou *toxique*. Ce sont des cas de cancer infecté, de cancer secondaire des os, de paludisme chronique, d'intoxication par le nitrobenzol qui, d'après Nægeli, forment le contingent principal de ce groupe. Si l'on peut considérer, d'accord avec Chauffard, que « le fait d'une étiologie différente ne peut représenter pour des syndromes cliniquement identiques une distinction fondamentale », on devra cependant s'accorder avec Nægeli à considérer ces cas plutôt comme des anémies toxiques graves avec réaction myéloïde que comme des leucanémies dans lesquelles certains auteurs ont voulu les ranger.

Reste un dernier groupe de *leucanémies vraies* qui sont représentées par des observations de Gilbert, de Jeanselme, de Chauffard et Læderich, de Vaquez, de Rivet, de A. Ferrata et Negreiros-Rinaldi. Ce sont des cas de subleucémie plutôt que de leucémie, dépassant rarement 50.000, n'atteignant plus souvent pas 20.000 globules blancs, parfois même leucopéniques avec 2 à 6000 leucocytes. Ceux-ci se composent, à part les myélocytes et les polynucléaires, de quelques lymphocytes et de gros mononucléaires dont la proportion varie entre 6 et 25 pour cent et qui sont parfois nettement prédominants. L'anémie, dans ces cas, est des plus intenses et correspond strictement à la description classique de l'anémie pernicieuse. Dans un cas de notre observation qui se termina par une hémorragie intrapéritonéale abondante, le temps de coagulation fut trouvé légèrement prolongé, tandis que le temps de saignement dépassait 45 à 80 minutes. Peut-être l'étude de cas analogues permettra-t-elle de trouver

que la prolongation du temps de saignement est un stigmate régulier comme dans notre cas. Dès à présent nous pouvons dire, d'après des recherches qui n'entrent pas dans le cadre de cet article, qu'à ces cas spéciaux correspondent, semble-t-il, des altérations anatomiques spéciales.

Chez le nourrisson l'instabilité des caractères hématologiques est pour ainsi dire physiologique. Il est fréquent de trouver à cet âge des troubles du temps de saignement et surtout de la coagulation in vitro, et on peut supposer qu'à cette époque la tendance hémorragipare est particulièrement accusée. A peu près régulièrement des troubles du type leucémique et du type anémique se combinent, et les troubles hémorragipares spontanés se manifestent exceptionnellement en clinique sans que le sang offre certains caractères subleucémiques. Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier personnellement suffisamment de cas chez le nourrisson pour généraliser nos constatations. Mais de l'étude des cas publiés on peut inférer que l'anémie pseudoleucémique de Jaksch-Luzet doit réunir, dans un grand nombre de faits disparates, certains cas de leucanémie comparables aux cas que nous avons individualisés sous cette étiquette chez l'adulte. C'est d'ailleurs aussi l'avis de Chalier et Chevallier. Peut-être l'analyse des qualités hémostatiques du sang et la différenciation diagnostique plus poussée — à l'aide des réactions fermentaires — des globules blancs dans le sang et es tissus permettront-elles d'envisager ce groupe d'hémopathies encore obscures d'une façon plus rationnelle.

Dès à présent il apparaît que grâce à l'étude minutieuse des cas de leucémie aiguë on arrive à y distinguer non seulement des formes histologiquement distinctes, mais encore plusieurs types à réaction biologique différente et dont l'individualité nosologique n'est encore qu'à son ébauche. On constate de plus que les vraies leucémies aiguës foudroyantes sont très rares et que les syndromes aigus représentent souvent simplement des poussées aiguës au décours d'une évolution latente ou traînante. Dès 1918, Achard et Leblanc ont insisté sur la probabilité « d'une période subleucémique, myéloïde ou lymphatique » qui pourrait précéder la leucémie aiguë « sans troubles généraux, sans hypertrophie des organes hématopoïétiques suffisante pour attirer l'attention du malade », en se basant sur des observations d'Aubertin et Gaillard, de Nanta et Loubet, de Schiassi et Sanguinetti et d'autres. Il est possible que l'étude du plasma et de la série rouge permette dans certains cas de prévoir ces poussées ou de trouver ces formes latentes, ainsi que nous y avons déjà insisté plus haut.

En résumé l'étude du p'asma et de la série rouge dans les leucémies permet les conclusions suivantes :

1° Il est possible d'envisager les leucémies d'un point de vue un peu différent de l'ancien point de vue histologique et d'arriver ainsi à des conclusions pronostiques et thérapeutiques nouvelles, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

2° Dans les leucémies lymphoïdes chroniques les centres hématopoïétiques ne sont atteints que mécaniquement par l'envahissement

tumoral ; celui-ci précède parfois l'étape sanguine à tel point que la maladie évolue comme une anémie intense et progressive longtemps avant l'apparition d'une modification de la formule leucocytaire.

3º Dans le cas d'apparition de troubles hémorragipares il faut toujours penser à une nouvelle poussée leucémique (par exaltation ou réapparition de la cause leucémigène). Ces symptômes indiquent un trouble dynamique des centres hématopoïétiques et font supposer qu'il existe une atteinte des centres hématopoïétiques et réticulo-endothéliaux (voir leur importance pour les hémorragies dans le chapitre sur la « diathèse hémorragipare »).

4º Dans les leucémies aiguës les troubles du sang total sont la règle. Leur manifestation n'est cependant pas identique dans tous les cas. Il existe une série de leucémies avec trouble marqué de l'hémapoïèse, mais sans trouble appréciable des fonctions du plasma. Dans un second groupe, au contraire, la série rouge et le plasma sont également atteints et le temps de coagulation est le plus souvent prolongé.

5º Un troisième groupe réunit les cas encore mal étudiés où la lésion atteint le sang total avec la même intensité dans tous ses éléments. Ce sont des cas de leucémie avant la lettre, subleucémie aiguë ou leucanémie, qui répondent probablement à un type spécial de lésions anatomiques. Les « érythroleucémies » de di Guglielmo dont il existe une demi-douzaine d'observations représentent la lésion sanguine exactement opposée à la leucanémie.

6º L'action des rayons X n'est pas toujours aussi utile qu'on a pu le supposer. Ils peuvent devenir plus nuisibles qu'utiles en provoquant au niveau des centres hématropoïétiques une réaction qui amène une nouvelle poussée subaiguë ou même aiguë de la leucémie. Ce mécanisme éclaire d'un jour nouveau le problème des poussées aiguës dans les leucémies chroniques.

c) L'ANÉMIE PERNICIEUSE

La conception de l'anémie pernicieuse s'est considérablement modifiée dans les dernières années sous l'influence des résultats obtenus par les traitements d'extraits d'organes. Le traitement par le foie, qui avait pris son point de départ dans les travaux de Whipple et ses collaborateurs sur l'anémie des chiens, et avait ensuite été appliqué en clinique par Minot et Murphy, a longtemps paru le remède par excellence de l'anémie pernicieuse et encore aujourd'hui il représente la méthode thérapeutique la plus sûre et la plus couramment employée.

Cependant, si l'on envisage les bases théoriques de ce traitement, telles qu'elles ressortent des expériences de Whipple, on est forcé de se rendre compte que les conditions pathologiques créées arti-

ficiellement chez le chien ne correspondent nullement à celles que nous offre l'anémie pernicieuse du type Biermer.

En effet, l'anémie pernicieuse classique, celle qui est acceptée par tous les hématologistes, a des caractères bien définis dont l'existence est indispensable pour accepter sans discussion le diagnostic. Ce sont : 1° des symptômes digestifs : glossite de Hunter, anachlorhydrie, troubles intestinaux souvent très peu accusés ; 2° des symptômes nerveux : parésie des membres, symptômes radiculaires plus ou moins accusés, paresthésies, anesthésies, troubles trophiques parfois très marqués ; 3° enfin des symptômes hématologiques : diminution des G. R. dont le chiffre varie en général entre 1 million et 2 millions et demi, modification de l'hémoglobinisation avec augmentation de la valeur globulaire au-dessus de 1 ; poikilocytose et anisocytose, modification du travail d'élaboration médullaire avec apparition dans le sang de cellules jeunes : myélocytes et normocytes et même embryonnaires : mégalocytes et mégaloblastes.

Ce syndrome pernicieux a été longtemps considéré par certains hématologistes comme une maladie essentielle, c'est-à-dire dont la cause échappait complètement à nos recherches étiologiques. Certains autres, au contraire, comprenant sous le terme d'anémie pernicieuse toutes les anémies d'une très grande gravité, ont parlé d'anémie pernicieuse gravidique, botriocéphalique, par sprue, par des rétrécissements intestinaux. Mais l'analyse minutieuse des cas permet de démontrer qu'un certain nombre de ces formes d'anémie très grave répondent au critère de l'anémie pernicieuse classique, tandis que d'autres n'y répondent pas. Malgré Nægeli et ses élèves, on ne saurait nier à l'heure actuelle qu'il existe des anémies pernicieuses typiques d'origine gravidique, par botriocéphale, par sprue, ou par rétrécissements intestinaux, avec anachlorhydrie, glossite de Hunter, stigmates nerveux et mégalocytes ; mais ces cas sont rares et la majorité des anémies très graves appartenant à ces formes étiologiques, ne sont pas des anémies pernicieuses.

Les dernières années ont vu se développer un nouveau mode de traitement de l'anémie pernicieuse par les travaux de Castle et de ses collaborateurs. Partant de l'idée que les troubles gastriques constatés dans l'anémie pernicieuse pouvaient participer d'une façon active à la genèse du syndrome pernicieux, cet auteur eut l'idée d'administrer à ses malades de l'extrait de muqueuse gastrique d'animaux sains et plus tard de la viande soumise à l'action de suc gastrique normal.

A la suite des résultats obtenus, Castle élargit ses recherches et put démontrer que l'action du suc gastrique normal sur de la viande développait une substance qui paraissait indispensable à l'élaboration des G. R. normaux par la moelle osseuse, tandis que le suc gastrique d'anémiques pernicieux n'arrivait pas à former cette substance en agissant sur la viande.

Dans la poursuite de ces travaux, on put constater que la substance qui se développait par l'action du suc gastrique normal sur la viande normale, se rapprochait des vitamines et paraissait très

voisine biologiquement de la vitamine B 2 découverte dans les levures. On put donc arriver à un résultat thérapeutique en traitant les anémies pernicieuses avec de la poudre de muqueuse gastrique.

Nous avons nous-mêmes étudié chez cinq malades l'action de la poudre de muqueuse gastrique et celle de suc gastrique d'animaux normaux ayant agi sur de la viande fraîche.

On peut se demander comment agit le traitement par le suc gastrique en regard du traitement par le foie. Il semble, d'après les travaux que nous avons étudiés et d'après certaines expériences que nous avons faites avec notre élève Spiegler, que naisse dans l'estomac, au cours de la digestion de viande fraîche, d'albumine d'œuf et peut-être d'autres substances albumineuses, avec le suc gastrique normal, un complexe qui représente une substance nouvelle, de caractère hormonal. Cette substance porte ses effets sur la moelle osseuse et tout paraît indiquer qu'elle agit précisément sur celle-ci en arrêtant ou ralentissant la libération globulaire habituellement si précipitée et prématurée dans l'anémie pernicieuse.

On assiste donc à la naissance d une substance nouvelle, combinaison possible d'une vitamine apportée par la viande et d'une hormone contenue dans le suc gastrique normal, peut-être même dans le suc intestinal comme l'ont montré certaines de nos recherches, et qui réalise une substance du type d'un *chalone* (Schaffer), c'est-à-dire d'une substance à action physiologique retardante, dont l'effet sur la moelle osseuse a un caractère d'inhibition.

Cette substance se compose en somme de deux facteurs : un facteur exogène apporté par la viande fraîche, un facteur endogène contenu dans le suc gastrique normal. Il est possible que la carence en facteur exogène soit susceptible de créer une série de types d'anémies, analogues à l'anémie pernicieuse (anémies parabiermériennes de Lemaire), qui sont, sous certains rapports, très voisines de certaines formes d'avitaminose. Au contraire, d'autres cas, dans lesquels l'absence du facteur endogène dans le suc gastrique est l'élément prédominant, se rapprochent plus du type des troubles dits endocriniens et ce sont ceux-ci qui représentent la majeure partie des formes d'anémie pernicieuse classique.

L'introduction et l'étude du traitement par le suc gastrique nous ont donc amené à une conception absolument nouvelle de cette maladie.

IV. PATHOLOGIE DU GLOBULE BLANC (GRANULOCYTES ET LYMPHOCYTES)

a) LES LEUCOPÉNIES

La leucopénie est constituée par l'abaissement du nombre des globules blancs dans le sang, descendant de 6.000 ou 8.000 jusqu'à 1.000 et moins encore par millimètre cube. Cette diminution globale

n'est pas toujours de même ordre. Elle peut être due soit à la réduction simultanée et à peu près parallèle de tous les types constituant l'ensemble des leucocytes, soit à celle d'une seule des trois formes cellulaires à l'exclusion des deux autres.

Les premières paraissent rares. On les rencontre chez des sujets porteurs d'anomalies endocriniennes comme hypoovarie, hypersurrénalisme, hypothyroïdie. Aussi semble-t-il logique d'attribuer à l'intervention des endocrines ou au jeu de leurs interférences réciproques un rôle essentiel dans la genèse de ces leucopénies, constatation qui s'affirme encore par la prédominance chez la femme du trouble leucocytaire en cause.

La seconde variété des leucopénies, les leucopénies passagères, ont la même valeur que les leucocytoses symptomatiques, qu'elles peuvent précéder ou suivre. Leur étude, comme celle de ces dernières, revient à aborder la question des variations leucocytaires et de leur mécanisme.

Les leucopénies des infections sont les mieux connues. Les états typhiques constituent les types les mieux caractérisés.

On a décrit des phases leucopéniques dans la rubéole, la varicelle, les oreillons, la poliomyélite aiguë, dans certains cas de rougeole, de scarlatine, de pneumonie. Ces leucopénies sont encore assez mal élucidées. Elles dépendent soit de l'action biologique particulière du germe infectant, soit d'un défaut de résistance, d'une méiopragie de l'organisme en état de réceptivité, sans que l'on puisse actuellement séparer l'une de l'autre ces deux causes, concomitantes ou non. De même, des septicémies mortelles demeurent leucopéniques jusqu'à la fin sans qu'aucune intervention thérapeutique n'arrive à modifier la formule hématologique.

Il existe entre la leucopénie et le défaut de capacité d'immunisation une corrélation frappante, au surplus encore inexpliquée.

La leucopénie se manifeste souvent de façon évidente au cours des affections des organes hématopoiétiques et du sang.

Trois ordres de faits sont à envisager à cet égard. Ou bien la leucopénie est telle qu'elle constitue un symptôme émergent, ou bien elle accompagne soit un syndrome anémique, soit un syndrome hémorragique.

a) Lorsque la leucopénie intervient à titre de symptôme émergent, elle implique en règle une situation grave. On doit distinguer les faits où la diminution des globules blancs porte sur les granulocytes, les lymphocytes, les monocytes, tous dissemblables entre eux.

Les granulocytopénies ont un intérêt majeur. Elles répondent pour une bonne part aux faits décrits sous le terme *d'agranulocytoses.*

b) Les leucopénies associées aux syndromes anémiques s'observent dans diverses circonstances. Elles sont fréquentes dans l'anémie pernicieuse, mais manquent le plus souvent au cours de l'anémie pernicieuse gravidique ; elles sont constantes et progressives dans l'anémie aplastique. Séries blanches et rouges sont touchées simultanément. Dans les anémies symptomatiques, il est difficile d'émettre des règles fixes.

c) Les leucopénies associées aux syndromes hémorragiques se notent en particulier au cours des purpuras fébriles et graves. Elles sont habituelles dans le syndrome de Banti, où se constatent à la fois de l'anémie et des hémorragies. Elles s'observent au maximum dans *l'aleucie.*

Celle-ci, selon le terme créé par Frank en 1925, consiste en une diminution ou même presque en une disparition des leucocytes avec granulocytopénie, en une anémie de type aplastique, en un syndrome hémorragique spécifié par des pertes de sang ou seulement des troubles endothélio-plasmatiques décelables par des modifications du T S et du T C, d'ordinaire sans thrombopénie. Cliniquement, la maladie se présente sous l'aspect d'une anémie grave, parfois nettement aplastique, soit de nature toxique ou infectieuse, arséno-benzolique ou streptococcique surtout, soit cryptogénétique. Les cas d'origine tumorale, primitive ou secondaire, ne se voient guère.

La leucopénie reconnaît des mécanismes pathogéniques différents. L'absence de formation des leucocytes est le plus aisé à comprendre. Il est légitime de qualifier cette leucopénie par absence de formation leucocytaire du nom de *leucopénie agénétique.*

La *leucopénie par refoulement* ou *remplacement* se manifeste à la suite de l'envahissement de la moelle ou d'autres centres leucopoïétiques, ganglions, rate, foie, par une masse tumorale. La leucopénie par refoulement apparaît à côté de la précédente, comme une leucopénie d'origine plutôt mécanique.

L'absence d'élimination des leucocytes hors de la moelle, de « libération leucocytaire » selon l'expression que nous avons adoptée, est une troisième cause de leucopénie. Contrôlée par des tests histologiques et physiologiques, elle est, croyons-nous, plus importante qu'il est habituel de l'admettre. Nous avons exposé qu'elle dépend d'actions physico-chimiques variées et en avons fourni un exposé. Il s'agit ici d'une *leucopénie adynamique.* Près de cette forme de leucopénie existe sans doute une *leucopénie par répartition,* dont la connaissance découle en partie des travaux de Barcroft sur les dépôts globulaires dans les réservoirs viscéraux (rate, foie, etc.) ; les globules sortent de ces réservoirs et y rentrent sous diverses influences. Cette leucopénie est forcément transitoire ; des ponctions veineuses successives seules la mettent en évidence. Elle est surtout d'ordre vaso-moteur.

Il est difficile de remédier aux différentes espèces de leucopénies et même de dégager les directives qui, de façon général, sont à mettre en œuvre.

L'abcès de fixation a été préconisé dans ce sens avec parfois grand succès, plus souvent sans résultats. Depuis que son usage s'est diffusé, depuis son emploi notamment lors de l'épidémie grippale de 1918-19, il est apparu comme le témoin du pouvoir de réaction de l'organisme et surtout de ses aptitudes leucogènes ; il ne semble pas capable d'éveiller à coup sûr une réactivité déficiente.

A côté des abcès par fixation citons les médicaments proposés çà et là : nucléinate de soude, suspensions colloïdales de métaux, colorants comme violet de gentiane, trypaflavine, mercurochrome ; corps protéiques comme peptone, tapioca, yatrène ; de même des

produits histologiques comme lait, sérums, vaccins, etc. Ces substances réalisent bien parfois une leucocytose, mais une leucocytose transitoire qui ne modifie pas à fond la leucopénie.

Les chocs ont été utilisés dans le même esprit que les abcès ; des effets d'ordre analogue ont été obtenus, qui prêtent aux mêmes réflexions.

De toutes façons aux uns et aux autres s'attache une grande valeur doctrinale. Ils ont permis de suivre de près le mécanisme de l'action d'une thérapeutique non spécifique ; ils ont inauguré le chapitre de la thérapie indirecte, générale et adjuvante que les Allemands, après Weichardt, désignent sous le terme de *Umstimmungstherapie* (bouleversement des humeurs). Ils sont basés sur la notion que la thérapeutique doit modifier l'état humoral, notion vague sans doute, mais à coup sûr fructueuse dans l'avenir, et qui pourra peut-être trouver une application heureuse dans la lutte contre les leucopénies et les syndromes connexes. Ils prennent ainsi place après des mesures hygiéno-diététiques, près de la protéino-, de l'endocrino-, de la créno-, de l'actinothérapie, voire de la psychothérapie. Ils comportent des principes dont l'influence éventuelle sur l'image leucocytaire ne semble pas niable.

b) LA PRÉLEUCÉMIE

En général, l'attention du clinicien peut être attirée sur l'existence d'une leucémie par les symptômes pathognomoniques qui la caractérisent : gros foie et grosse rate dans la leucémie à granulocytes ; adénopathie multiple dans la leucémie à lymphocytes ; grosse rate et troubles hématiques (purpura, etc.) dans la leucémie à monocytes. Dans bien des cas, l'absence de ces symptômes retarde pendant longtemps le diagnostic de leucémie, qui peut devenir un diagnostic d'occasion par l'examen fortuit de l'hématologie du malade.

Il existe des cas dans lesquels le diagnostic du médecin même quand il est porté sur la possibilité de troubles sanguins à caractère leucémique, se trouve en défaut en raison de l'absence de tout élément séméiologique caractéristique dans l'hématologie de ses malades : l'absence d'une augmentation des globules blancs, l'absence d'éléments jeunes ou immatures dans le frottis paraissent permettre d'exclure l'existence d'une leucémie, et on écarte ce diagnostic faute de preuves, sans pouvoir en émettre un autre à la place. La suite de l'évolution ramène avec insistance sur la suspicion du diagnostic de leucémie jusqu'à ce qu'enfin la sagacité et la patience du clinicien, qui refait toujours à nouveau les examens hématologiques, soient récompensées par la découverte de troubles quantitatifs ou qualitatifs de l'image sanguine, qui permettent enfin le diagnostic soupçonné depuis longtemps.

Deux exemples récents de très belles observations longtemps poursuivies de malades chez lesquels le diagnostic de leucémie soupçonnée depuis longtemps ne put être affirmé qu'en fin d'évolution,

illustrent bien ce qui précède (observations de leucémie à polynucléaires de P. E. Weil et Cahn et de Merklen et Gounelle).

Il nous paraît intéressant de signaler ici qu'il existe des moyens de forcer le diagnostic et d'arriver à une certitude bien avant que l'évolution clinique ne confirme les soupçons antérieurs ou n'impose un diagnostique dont on ne pouvait pas auparavant acquérir la certitude. Toute une série de méthodes sont à notre disposition pour mettre en évidence ces phases préleucémiques et nous permettre le diagnostic des états préleucémiques ou, si l'on veut, de leucémie à ses stades précoces. Ces méthodes, que nous avons étudiées dans plusieurs cas de leucémies de types divers, sont intéressantes à connaître, notamment pour les hématologistes.

La première est la réaction de Frey. Elle consiste dans l'injection sous-cutanée de 1/4 ou 1/2 cc. d'adrénaline et la recherche des modifications obtenues dans l'image hématologique dans les heures suivantes. D'après nos observations, c'est en général après 1 heures à 1 h. 1/2 que les modifications sont le plus marquées. On peut constater alors, dans le sang qui contenait peu ou pas de myélocytes par exemple, une augmentation considérable — dans un cas de 2 % à 18 % — de myélocytes, chiffres qui dépassent largement le pourcentage de myélocytes que peut donner cette réaction chez les individus normaux.

Une seconde épreuve est la réaction au nucléinate de sodium. L'injection sous la peau d'une solution de nucléinate de sodium à 5 ou à 10 %, à raison de 1 à 3 cc., provoque à peu près régulièrement, après 3 à 10 heures, une ascension thermique qui s'accompagne régulièrement, dans les cas de leucémie à granulocytes, d'une augmentation des formes jeunes et myélocytaires, dans l'image sanguine. Cette augmentation persiste pendant 10 à 24 heures et régresse très lentement. Dans les leucémies à monocytes, dont nous n'avons pu étudier qu'un seul cas par cette méthode, la réaction s'ébauche, mais ne donne pas de résultat très net. Dans la leucémie à lymphocytes, la réponse est variable : parfois nous avons pu obtenir une augmentation très notable du pourcentage de lymphoblastes (14 à 38 %).

Une autre méthode donne également des résultats intéressants : c'est l'irradiation des os longs par des doses extrêmement faibles (irradiation d'excitation). L'administration de 60 à 150 R sur un ou les deux fémurs provoque une réaction qui est très analogue à celle de l'injection de nucléinate de sodium, à la seule différence près, qu'elle ne s'accompagne pas d'une poussée thermique concomitante. Elle peut donc être utile, notamment pour le diagnostic des leucémies myéloïdes.

Le même mode de diagnostic par application de rayons X sur la rate ou sur un groupe ganglionnaire (de préférence irradier les ganglions de l'aine), paraît donner parfois des résultats intéressants. Toutefois, nous n'avons vérifié cette méthode que dans les cas de leucémie avérée, obtenant ainsi quantitativement une variation d'images qualitatives déjà fixées, et il ne nous est pas possible

de dire avec certitude que le même résultat pourrait être obtenu dans des cas de préleucémie.

Enfin, il existe des méthodes locales qui paraissent susceptibles de fournir un appoint utile au diagnostic précoce de la leucémie. Ce sont les injections sous-cutanées de substances diverses.

Appliquant à la leucémie la méthode du nodule à la térébenthine diluée, que nous avons étudié dans différentes maladies circulatoires et endocriniennes, nous avons pu observer que la réaction obtenue ne comportait jamais une augmentation de la proportion de cellules anormales dans le cytotest obtenu. La méthode du cytotest à la térébenthine n'a donné que dans 2 cas sur 8 la présence de myélocytes dans la ponction de reprise, témoignant une modification totale des capacités réactionnelles du tissu conjonctif.

L'injection sous-cutanée de sang total ne donne aucune réaction intéressante pour l'étude cytologique au moyen de la ponction de reprise (lavage après 24 heures de l'endroit d'injection avec une solution de sérum physiologique à raison de 0,5 à 0,8 cc). L'injection sous la peau de sérum filtré nous a paru donner des résultats intéressants. En effet, en injectant à des leucémiques 1 cc. de sérum normal sous la peau, on obtient une réaction minime caractérisée par une légère rougeur et enflement. L'injection sous-cutanée de sérum provenant de sujets leucémiques provoque régulièrement une réaction locale beaucoup plus violente, c'est-à-dire caractérisée par une rougeur intense avec sensibilité locale et par une réaction cytologique abondante, mais banale, que met en évidence la ponction de reprise.

L'injection de sérum sous la peau est de plus accompagnée régulièrement d'une modification de l'image hématologique, qui, tant pour le sérum normal que pour le sérum des leucémiques, comporte une augmentation souvent assez importante du nombre des cellules anormales : myélocytes, monocytes ou lymphoblastes, contenues dans le sang. La résorption de ce sérum paraît donc provoquer une action à distance sur le seuil de libération de ces cellules.

En résumé, il existe à l'heure actuelle toute une série de recherches qui paraissent susceptibles de fournir un certain appoint dans le diagnostic précoce de la leucémie et peut-être même dans la découverte des états préleucémiques. Cette recherche est d'autant plus utile qu'il est important de disposer d'éléments de diagnostic différentiel entre les états leucémoïdes et les leucémies vraies. Les statistiques des dernières années accusent une fréquence de plus en plus grande de réactions leucémoïdes curables qu'on peut opposer aux leucémies vraies. Il est probable que la perfection des méthodes hématologiques et la diffusion de ces méthodes, qui fournissent à la grande majorité des médecins le moyen d'un diagnostic hématologique satisfaisant, soient en première ligne responsables de cet état de choses. Il ne nous paraît pas impossible toutefois qu'au cours d'infections et d'intoxications diverses et dans certains états endocriniens, notamment à caractère hyperthyroïdien, la régulation stricte des phénomènes de genèse du globule blanc et de son passage dans le sang soit mise en défaut, sans que nous puissions

dire encore par quel mode exact ce phénomène se produit. Dans ces conditions, il est utile de disposer de méthodes qui permettent d'emblée de se rendre compte de l'importance réelle d'un phénomène hématologique, dont le pronostic varie d'une façon radicale suivant qu'il s'agit d'un état préleucémique précurseur d'une leucémie vraie ou d'un état leucémoïde curable.

c) LES LEUCÉMIES AVEC ANÉMIES

1° LEUCÉMIES SUBAIGUES A FORME ANÉMIQUE

Il s'agit d'un jeune garçon de 31 ans qui présenta un syndrome caractérisé cliniquement par une asthénie profonde et une anémie intense, hématologiquement par une leucémie aiguë à myéloblastes. Tous les examens sérologiques et les hémocultures furent négatifs.

La maladie évolua en cinq semaines, se terminant cliniquement par une poussée d'hyperthermie, hématologiquement par l'apparition de métamyélocytes et de granulocytes dans le sang. L'autopsie et l'examen histologique confirment le diagnostic de leucémie aiguë à myéloblastes peu différenciés.

Cette observation appelle diverses commentaires.

1° Au point de vue hématologique deux éléments importants : d'une part l'anémie, d'autre part la leucémie.

a) *L'anémie* présente comme caractère essentiel sa *progressivité* (de 2.000.000 à 1.000.000 G. R.). Ses particularités hématologiques : diminution notable de tous les signes de régénération tels que poïkilocytose et anisocytose, rareté de la réaction normo-mégaloblastique aussi bien dans le sang que dans les organes hématopoïétiques sont, dans l'ensemble, les symptômes d'une anémie par épuisement.

Ces signes anémiques, qui n'ont nullement été influencés par la médication érythroblastique (foie de veau, hémostra), cèdent le pas dans l'image hématologique aux anomalies de la série blanche.

b) *La leucémie* présente également un certain caractère de progressivité (de 56.000 G. B. au début à 84.000 G. B. à la fin). Ce qui frappe davantage, c'est l'évolution du type cellulaire. Impressionnante au début par l'abondance des cellules peu différenciées, qui souligne le caractère aigu de la maladie, l'image sanguine marque par la suite une accentuation de la différenciation vers les granulocytes. Cette tendance, qui paraît persister jusqu'à la mort, estompe le caractère aigu primitif à mesure que la maladie s'aggrave.

En corollaire de ces deux syndromes, on peut noter une hypoplaquettose sanguine avec rareté extrême des mégacaryocytes dans les frottis.

2° Ce tableau hématologique est presque en opposition directe avec le tableau clinique. Dans celui-ci les symptômes anémiques émergent au tout premier plan, alors, qu'il y a une absence remarquable de tout signe caractéristique de leucémie.

L'anémie est évidente par la pâleur presque cireuse des téguments, la décoloration extrême des muqueuses, la tachycardie et les souffles anémiques, l'absence d'amaigrissement et la discrétion des signes thermiques durant une grande partie de l'évolution, les signes hémorragiques peu marqués (petites hémorragies rétiniennes), la tendance hémorragique en accord avec l'hypoplaquettose. Notons cependant que le malade a conservé pendant longtemps un bon appétit et que son goût du travail et son activité traduisaient bien toute absence d'asthénie subjective. L'énumération de ces signes cliniques exprime à peine l'impression d'anémie profonde qu'évoquait d'emblée ce malade.

Rien, par contre, n'orientait dans l'examen clinique vers la leucémie : aucune hypertrophie ganglionnaire n'était décelable ni cliniquement ni radiologiquement ; pas d'augmentation de volume de la rate ni du foie ; discrétion extrême — répétons-le — des signes hémorragiques ; aucun accident bucco-pharyngé pendant la durée de notre observation ; absence de douleurs osseuses ; absence d'uricémie dans la série des examens de laboratoire. L'interprétation des signes thermiques qui ont marqué la fin de l'évolution est très délicate. Ces signes apparaissent sans rapport avec une reprise de l'activité hématopoïétique que dément par ailleurs la courbe hématologique ; et, si une infection secondaire nous paraît l'explication la plus plausible, il est cependant difficile de dire dans quelle mesure elle en est responsable.

2° ANÉMIE PERNICIEUSE SURAIGUE A TYPE LEUCÉMIQUE

Il s'agit d'un homme de 37 ans souffrant depuis 5 ans de troubles gastriques sans diagnostic déterminé et atteint depuis une dizaine d'années d'une syphilis toujours très mal soignée. En 1923, aggravation des manifestations stomacales ; on constate l'existence d'une infiltration de la partie inférieure de l'estomac. Malgré de sérieuses présomptions en faveur d'un néoplasme, on essaie un traitement mercuriel et iodùré.

Sous l'influence de la médication ou en coïncidence avec elle, la situation morbide se modifie. Des hémorragies buccales et stomacales apparaissent, accompagnées de crises purpuriques intenses, la fièvre s'allume ; un état d'anémie accusée et progressive se dessine, qui va rapidement s'aggraver ; une asthénie profonde se développe et s'exagère de jour en jour. L'affection évolue en un mois vers la terminaison fatale.

L'anémie ne représentait qu'une partie de l'ensemble morbide. Le malade avait, en outre, une légère augmentation de volume de la rate et du foie ; ses globules blancs, sans prétendre à des chiffres élevés, atteignaient un taux au-dessus de la normale. Et surtout la formule hématologique révélait la présence d'éléments semblables de prime abord à des gros mononucléaires ou à des cellules de transition. Il y avait donc association d'une perturbation du type leucémique.

Ainsi évoluait chez le malade une affection aiguë, dont on pouvait dire qu'elle avait provoqué un trouble hématopoïétique allant jusqu'à

la déglobulisation de l'anémie pernicieuse avec réaction plastique. De plus, l'examen hématologique plaidait en faveur d'une altération de la série blanche et d'une prolifération leucémique.

Les cellules qui affectaient l'allure objective d'éléments blancs anormaux étaient d'un type très particulier. Volumineuses, irrégulières et variables dans leur forme, souvent munies de prolongements pseudopodiques leur conférant une apparence endothélioïde, elles avaient un protoplasma plus ou moins basophile où s'observaient parfois des granulations azurophiles. Leur noyau ne se colorait que modérément et offrait un aspect largement reticulé, spongieux même. On avait l'impression d'être en face de myéloblastes ou de cellules indifférenciées, pour certains éléments en face de myélocytes, d'où obligation première d'incriminer la série blanche.

Cependant, à y voir de plus près, la forme endothélioïde du protoplasma, la structure finement granuleuse de certains éléments, l'état légèrement vacuolaire et spongieux du noyau groupaient bien les caractères qu'on est convenu d'attribuer aux « cellules de Ferrata ou hémohistioblastes » pour employer l'expression de l'auteur.

Si l'on veut bien se rappeler que ces cellules sont à l'origine des éléments sanguins rouges et blancs, on conviendra qu'il est impossible de dire que l'anémie pernicieuse de notre sujet s'accompagnait de prolifération leucémique plutôt qu'érythrémique. La prolifération portait en effet sur les plus primordiaux des éléments et ne mérite d'autre qualificatif que celui « d'hémohistioblastique ».

Remarquons, pour éviter toute confusion, que du fait même de sa définition notre cas doit se distinguer des affections sanguines spécifiées par la présence des cellules dites indifférenciées ou appelées d'un nom synonyme. Il s'agit dans cette dernière alternative d'affections frappant déjà la série blanche, à sa première étape il est vrai. Or, notre observation monte un échelon plus haut et préexiste à la différenciation des lignées érythrémiques, et leucogènes.

L'autopsie, après avoir mis en évidence une limite plastique dans la zone pylorique, révéla l'existence d'une anémie intense et d'une infiltration de la rate et du foie qui, elle aussi, revêtait microscopiquement l'apparence leucémique. En outre, épanchement abondant de sang intra-abdominal.

L'histologie permit de décéler l'existence d'un bourgeonnement du tissu réticulo-endothélial de la moelle osseuse et de la rate, sans atteinte du système endothélial kupfférien du foie ; ce bourgeonnement était constitué par les hémohistioblastes de Ferrata signalés plus haut. Les coupes enfin montrèrent ces derniers également dans les capillaires hépatiques et les sinus spléniques.

Notre observation pose encore trois questions dont chacune mériterait d'être développée, mais dont, pour ne pas surcharger ce travail, nous nous bornerons à dresser l'esquisse.

La première a trait aux hémorragies survenues chez notre cancéreux. Nous les considérons comme liées au processus sanguin.

Le deuxième point vise les rapports du cancer avec l'anémie pernicieuse. Il serait tentant d'avancer que cette anémie relève du squirrhe de l'estomac, dont le patient souffrait antérieurement et d'établir ainsi l'unité de tout le tableau morbide. Les travaux récents sur l'action du suc gastrique dans les anémies pernicieuses (dont on trouvera d'ailleurs mention dans le chapitre correspondant de cet

exposé) permettent de classer nettement ce cas dans le groupe des anémies pernicieuses parabiermériennes.

L'effet d'excitation et d'épuisement en même temps qu'exercent sur les centres hématopoïétiques les hémorragies répétées, apparues au cours de l'affection gastrique à cancérisation progressive s'est combiné das ce cas à la disparition de l'action frénatrice de la substance antibiermérienne de Castle pour créer un type unique d'anémie grave à cellules d'un type presque primordial. A ce point de vue ce cas est une excellente illustration de notre exposé au sujet de l'anémie pernicieuse.

La troisième question est suscitée par la syphilis décelée dans les antécédents. Qu'elle soit pour quelque chose dans la pathogénie de la limite, nous ne le nions pas ; récemment encore Faroy affirmait les rapports de cause à effet de l'une avec l'autre : Mais est-elle à l'origine de l'anémie pernicieuse ? Ici il est impossible de se prononcer. En tout cas, l'idée ne saurait être rejetée sans appel.

d) LEUCÉMIES ATYPIQUES

1o LES LEUCÉMIES A CELLULES BINUCLÉÉES

Il s'agit d'un cas de leucémie aiguë évoluant en 16 jours avec un syndrome clinique caractérisé par un état typhique progressif avec température moyennement élevée et très irrégulière, l'absence presque complète d'hémorragies, l'absence clinique d'hypertrophie de la rate et des ganglions lymphatiques, l'augmentation progressive du nombre des leucocytes de 16.900 à 83.300. A cette symptomatologie quelque peu atypique, correspond la présence dans le sang du malade d'un type cellulaire particulier, dans la proportion de 82 à 87 % des cellules.

Cet élément présente les caractères cytologiques suivants : cellule arrondie, de volume égal ou légèrement inférieur à celui des myélocytes, présentant comme particularité tout à fait remarquable le fait qu'elle contient un double noyau. Le protoplasme cellulaire est homogène, de teinte claire et transparente, complètement dépourvu de granulations et ne présentant qu'exceptionnellement quelques grains de teinte azurée. Ce protoplasme renferme deux noyaux disposés à la périphérie de la cellule donnant l'aspect d'une demi-lune ; leur structure se compose d'une chromatine dense répartie en de nombreuses granulations sur un réseau extrêmement serré.

Du point de vue ontogénique, le fait même que cette cellule s'observe dans un cas qui comporte à côté d'elle des myélocytes, nous paraît suffisant pour admettre avec plus de vraisemblance une origine granulocytaire de notre cellule, et ces éléments correspondraient à des myélocytes jeunes ayant subi une division nucléaire avec séparation des deux noyaux, mais sans séparation protoplasmique correspondante. Il s'agit donc d'un cas de leucémie aiguë myéloblastique à type cellulaire binucléé.

Il faut se demander si chez ces cellules on peut admettre une division nucléaire avec séparation des deux noyaux mais sans séparation protoplasmique correspondante. Mais contre cette idée parlent la généralité et l'égalité des aspects de ces cellules,

l'absence de toute figure mitotique ; contre la nature myélocytaire : le protoplasme non granuleux (ce qui n'exclut pas la possibilité d'un myéloblaste). Du point de vue histopathologique cependant, on constate non seulement l'absence d'hyperplasie, mais, par contre, une véritable hypoplasie avec absence de centres germinatifs des follicules clos. Chaque fois que dans les organes apparaît la transformation myéloblastique, on assiste à la régression et à la disparition du tissu lymphoïde. Une autre origine cellulaire, lymphoblastique ou monocytaire, paraît peu vraisemblable en raison de l'absence dans le frottis de cellules de ce genre. Il s'agit donc probablement d'une leucémie aiguë myéloblastique à type cellulaire binucléé.

Il faut se demander si le frottis a été fait à un moment où furent projetées dans le sang une majorité de cellules ayant juste terminé leur mitose. L'absence de frottis faits à d'autres moments de la maladie nous permet de nous demander, si le sang du malade n'aurait pas présenté à d'autres moments des particularités toutes différentes et plus proches de la leucémie aiguë banale. Même dans ce cas, l'existence de frottis de sang, du genre de celui que nous avons décrit, est tellement rare qu'il méritait de faire l'objet de cette étude, quitte à être confirmé par des observations ultérieures.

2o LEUCÉMIE MYÉLOIDE CHEZ UNE FEMME ANTÉRIEUREMENT IRRADIÉE

Femme de 62 ans qui vient mourir dans le service de leucémie myéloïde. On peut fixer les antécédents à 4 ans au moins d'après les anamnestiques.

Cette femme avait été traitée en 1917 pour un fibromyome de l'utérus par « Krönig » (de Fribourg) qui la soumit à une séance de radiothérapie de 7 heures de durée.

La question est de savoir s'il existe un rapport entre les irradiations à dose ainsi insolitement prolongées et la leucémie. Il est difficile de se prononcer si oui ou non, mais le fait mérite d'être discuté après la communication de P. E. Weill et Lanassague qui ont vu la leucémie myéloïde emporter un chimiste occupé à manier les substances radioactives. Certes dans le cas présent on peut objecter qu'un laps de temps de 4 ans s'est écoulé entre la séance d'irradiations et le début apparent de la leucémie myéloïde ; mais on n'ignore pas que l'action expérimentale des irradiations sur les éléments cellulaires ne se manifeste qu'après une période de latence assez longue.

e) TRAITEMENT DES LEUCÉMIES

Trois modes de traitement peuvent être envisagés vis-à-vis de la leucémie : 1o la destruction des globules blancs se trouvant en excès dans le sang et éventuellement des centres proliférateurs patho-

logiques ; 2° la régularisation ou un essai de régularisation de l'hématopoïèse en diminuant l'action des excitants et en exaltant l'action des inhibiteurs de l'hématopoïèse ; 3° un point de vue absolument différent : celui d'une modification de la réactivité générale de l'organisme, de ce que nous avons appelé « Umstimmung ».

A. — *Traitements destinés à détruire les globules blancs pathologiques et les centres leucopoïétiques pathologiques.* — Ces traitements sont de différents types : soit physiques, soit chimiques, soit biologiques.

TRAITEMENTS PHYSIQUES

Le *traitement de la leucémie par les rayons X* date du début de ce siècle. Après des recherches expérimentales ou cliniques faites par Schütze et Pusey sans résultats probants, Senn a été le premier à obtenir d'une façon nette et systématique par les rayons X une diminution de volume de la rate ou des ganglions dans les leucémies traitées, en même temps qu'une réduction du nombre des globules blancs pathologiques. Depuis cette époque, la radiothérapie des leucémies, aussi bien myéloïdes que lymphoïdes, a fait l'objet d'un nombre énorme de travaux. Nous ne saurions ici ni les résumer, ni les discuter tous. Il importe d'ailleurs beaucoup moins de reviser dans le détail toutes les théories émises sur le mode d'action des rayons X dans la leucémie et il vaut mieux, à notre avis, essayer de dégager quelques-uns des principes théoriques et de faits expérimentaux acquis dans le domaine de la radiologie des tissus hématopoïétiques et de les comparer aux résultats pratiques obtenus dans le traitement des leucémies. Seuls ces résultats comptent dans la discussion de la valeur du traitement par les rayons X.

A. — BASES THÉORIQUES ET CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES. Les rayons X agissent sur les globules blancs, sur les globules rouges et les plaquettes, sur les centres hématopoïétiques, sur le plasma et le sérum et sur l'ensemble de l'organisme. Il est difficile de distinguer quelle est la part proportionnelle de l'action des rayons sur chacun des différents éléments que nous venons d'énumérer. En effet, on ne peut espérer agir d'une façon élective pas plus chez l'animal que chez l'homme avec les moyens techniques que nous possédons actuellement en radiologie. L'action indirecte est donc aussi bien possible que l'action directe et toutes les expériences bien conduites montrent à l'évidence que l'un et l'autre de ces deux mécanismes entrent en ligne de compte dans les effets généraux de la radiothérapie.

On fait à l'heure actuelle une certaine différence entre les radiations à ondes longues ou molles et les radiations pénétrantes ou à courtes ondes. Mais bien que le mode d'application technique ne soit pas le même dans les deux procédés, il n'est guère possible de faire une distinction nette entre la radiothérapie simple et la radio-

thérapie pénétrante d'autant plus qu'on a pris l'habitude de se servir presque universellement des appareils à radiothérapie profonde.

Si l'on envisage l'action des rayons X sur les globules rouges, on constate une anémie transitoire avec diminution des globules rouges qui peut atteindre jusqu'à 2 millions, et qui est suivie d'une régénérescence rapide peu de jours plus tard, sans que l'image des hématies ait subi des modifications d'un caractère alarmant. Après quelque temps, le sang rouge est à peu près revenu au taux initial.

Quant aux plaquettes, elles peuvent subir les mêmes modifications que les globules rouges, c'est-à-dire après une diminution transitoire, présenter par la suite une augmentation qui dépasse même le taux antérieur à l'irradiation chez les animaux ou chez les sujets normaux.

Les globules blancs s'abaissent en général d'une façon assez marquée dès les premières heures qui suivent l'irradiation. Mais cette régression s'arrête et la leucopénie se transforme lentement en une leucocytose qui est surtout marquée pour les lymphocytes. Il faut toutefois distinguer suivant le lieu d'application des rayons. Quand on applique ceux-ci sur la rate *in situ*, on constate une chute globulaire assez importante avec lymphocytose relative et leucocytose secondaire. La même dose appliquée sur la rate libérée par opération et isolée de son entourage qui est préservé de l'irradiation, n'amène que des modifications presque insignifiantes et dont la répercussion sur l'état général est à peine perceptible. Si, au contraire, on irradie l'ensemble de l'organisme, on obtient des modifications beaucoup plus marquées du taux des globules blancs avec chute beaucoup plus forte et régénération lente et progressive qui s'étale sur un temps d'autant plus long que l'irradiation a été plus intense. Quelquefois on constate au début une leucocytose de courte durée, qui est suivie d'une leucopénie qui dure pendant des mois. Elle est caractérisée par une polynucléose neutrophile relative avec une lymphopénie relative très marquée, les autres cellules subissant un sort varié.

Cette *action des rayons X sur les globules blancs* a été interprétée d'une façon très différente. Jolly et Lacassagne ont montré que la disparition des globules blancs ne se fait pas par destruction directe dans le sang circulant. En effet, les globules blancs irradiés *in vitro* restaient encore survivants pendant plusieurs jours et dans le sang prélevé quelques jours après l'irradiation les leucocytes restaient survivants tandis que ceux du sang de l'animal continuaient encore à disparaître. Il est donc difficile d'admettre l'existence de leucotoxines, comme le pensaient Heller et Lynser. Mouquin considère les modifications observées avec les rayons mous comme l'expression d'un conflit entre l'action destructrice des rayons au centre de leur foyer et l'effet excitant à la périphérie de leur zone d'action. Peut-être y a-t-il une élimination d'éléments myéloïdes ou lymphoïdes par les centres. Des expériences de Spurling et Lawrence montrent que le sang irradié sur l'animal dont la circulation a été

supprimée, ne se modifie pas commes les globules d'un sang restant en circulation.

Il paraît donc de plus en plus probable que l'irradiation dont il est impossible de déterminer le lieu d'action exacte, peut porter à distance son effet sur les centres hématopoïétiques, peut-être par une sorte de transport humoral, et modifier leur activité. Quant au fait que les globules blancs se détruisent plus vite *in vivo* que *in vitro*, la seule explication qui nous paraît plausible est celle donnée par Hijmans v. d. Bergh pour le rôle de la rate dans certains phénomènes d'hémolyse. Comme pour les globules rouges, il existe pour les globules blancs des organes d'arrêt et peut-être de destruction, c'est-à-dire de leucolyse. Les recherches expérimentales de Seyderhelm et Oestreich ont montré que ce rôle est assumé en majeure partie par le foie. Les leucocytes normaux traversent ces organes avec facilité et ils ne s'y arrêtent pour y disparaître que quand ils sont lésés soit par vieillesse, soit par une modification pathologique quelconque.

Les globules blancs irradiés subissent une modification qui les rend plus facilement accessibles à la phagocytose et à la destruction.

A part les qualités spécifiques dépendant de leur tissu d'origine ou de leur différenciation et qui échappent encore à nos moyens de recherches, certaines des qualités physico-chimiques des globules blancs, accessibles dès maintenant à notre investigation, jouent un rôle important dans la radiosensibilité de ces cellules. Les granulocytes, c'est-à-dire l'ensemble des cellules de la série myéloïde, paraissent être les plus sensibles. Après eux semblent se ranger les lymphocytes, puis les monocytes, puis les orthobasophiles ou Mastzellen dont plusieurs observations récentes (Sabrazès) ont montré la résistance tant à la phagocytose qu'aux rayons X. Ces différences ont une importance très considérable pour les techniques d'application des rayons X.

Le mode d'action précis des rayons X sur le corps cellulaire reste inconnu ; il existe autant de travaux parlant dans le sens d'une action protoplasmique que dans le sens d'une action nucléaire. On sait que le maximum de radiosensibilité correspond au maximum de perméabilité et de diminution de la viscosité protoplasmique, conditions qui sont réalisées dans certaines phases de la mitose. Le minimum de radiosensibilité correspond aux qualités inverses du protoplasme. La différence de réaction aux rayons X entre les différents types de globules blancs, ne saurait s'expliquer que par des modifications de la production d'une part, et des différences de la résistance à la phagocytose et à la destruction d'autre part.

L'étude de l'*action des rayons sur l'ensemble de l'organisme* dépend en partie de *son action sur les humeurs* circulantes et notamment sur le sang. Ce n'est que dans les dernières années qu'on s'est attaché à ce point spécial, c'est-à-dire à l'étude des rayons X sur

sérum et plasma. Poos, en irradiant la crête de jeunes coqs, a pu étudier l'action sur l'ensemble de l'organisme d'une irradiation isolée du sang. Avec de très faibles doses, il a obtenu des modifications histologiques nettes du sang circulant qui ressemblent à l'action des rayons sur l'ensemble du corps : ascension initiale des globules blancs avec chute secondaire et retour vers la normale vers le 3e à 4e jour. Frænkel et Nitzniewitsch ont fait des irradiations isolées du sang veineux au moyen d'une canule paraffinée glissée dans la veine jugulaire et par ce procédé ils ont obtenu — sur des tumeurs — une action comparable à celle de l'application directe des rayons sur la tumeur. Wermel, dès 1912, a obtenu avec du sérum de cheval irradié des symptômes généraux chez les animaux injectés qui paraissent comparables à ceux d'une irradiation directe. Il existe donc certainement la possibilité de créer, dans les milieux liquides de l'organisme, des modifications dont les conséquences pour les tissus sont comparables à celles d'une irradiation directe des tissus.

Sur les modifications physiques et chimico-physiques des humeurs par les rayons, on ne possède encore que des notions très vagues peu aptes à nous expliquer l'action des rayons sur les syndromes leucémiques. On a signalé un ralentissement de la vitesse de sédimentation, un stade transitoire d'acidose qui suit l'irradiation et qui s'accompagne d'une hydratation plus ou moins marquée du sérum avec augmentation de l'index réfractométrique, augmentation relative du sodium et du potassium et diminution du calcium. La glycolyse inhibée au début reprend ensuite son activité normale. Le temps de coagulation se raccourcit pendant 4 à 5 jours, les ferments protéolytiques augmentent plus ou moins fortement suivant l'intensité des irradiations et il en résulte une augmentation des déchets albumineux dont l'action serait comparable pour certains auteurs à une protéinothérapie non spécifique. La viscosité du sang augmente.

Mais les milieux sanguins sont trop complexes pour qu'il soit possible de dégager dans l'action des rayons X sur le sérum ou le plasma des faits précis. Il convient d'attendre le résultat de recherches plus récentes faites sur des corps bien déterminés comme la séroalbumine, l'ovalbumine, le fibrinogène ou des globulines soit libérées de leurs sels par dialyse, soit mélangées à eux. Dans ces conditions, on constate surtout une dénaturation de ces albumines avec stabilisation et tendance vers un optimum de précipitation. Ces constatations, de caractère purement physique, prouvent tout simplement qu'il se passe au niveau du sérum et du plasma des transformations importantes et que celles-ci sont susceptibles d'avoir leur répercussion non seulement sur les globules blancs véhiculés dans le sang, mais encore sur les centres hématopoïétiques ou les foyers myélopoïétiques irrigués et baignés par ces liquides. Une action indirecte aussi bien que directe est donc rendue extrêmement probable et ce sont les conséquences de toutes les modifications que nous avons résumées qui créent l'action des rayons X

sur l'ensemble de l'organisme avec ses signes cliniques que l'on connaît bien à l'heure actuelle.

La technique d'application des rayons X a varié avec les progrès de nos connaissances sur l'activité des rayons et avec la fabrication d'appareils de plus en plus puissants. Mais, si à un certain moment, les médecins entraînés par les ressources d'énergie radioactive qui s'offraient à leurs tentatives thérapeutiques, appliquaient des doses de plus en plus fortes, on revient dans les dernières années à un mode d'intervention moins intensif. On tend de plus en plus à donner la dose la plus faible au moyen de rayons ultra-pénétrants fortement filtrés. Sans vouloir entrer ici dans des considérations techniques qui auraient d'autant moins d'intérêt que les radiologistes allemands et français n'entendent pas sous R[1]) la même unité de rayonnement, nous mentionnerons que des doses de 1 H E D[2]) et plus, on est descendu actuellement à des doses de 1/10e, 1/20e et même 1/100e de H E D.

Au début de l'ère radiothérapique, on irradiait uniquement la rate divisée systématiquement en plusieurs champs. Les résultats de ce procédé étaient d'ailleurs le plus souvent très satisfaisants, du moins dans les premières cures. On touche dans cet organe une grande partie des globules blancs qui y naissaient ou s'y trouvaient immobilisés et il est probable qu'on y fait naître des substances qui entravent le développement des globules blancs dans les autres organes. La pratique actuelle de la radiothérapie de la leucémie consiste à irradier à des doses faibles alternativement ou simultanément la rate et les os. Plus la maladie est intense, plus on a intérêt à atténuer les doses. Certains auteurs donnent des doses très fractionnées (1-3 % H E D) et les appliquent à une distance de 1 m. 50 à 1 m. 80 sur toute la surface du corps, prétendant obtenir des résultats au moins équivalents sinon meilleurs à ceux de l'irradiation directe des organes hématopoïétiques à doses plus fortes. L'intervalle entre deux séances de traitement varie autant que les doses appliquées. Les uns irradient tous les jours, les autres tous les huit jours et même à des intervalles plus grands. Il n'existe, on le voit, aucune règle fixe, aucune standardisation de la radiothérapie et le fait mérite d'être relevé, puisqu'il existe encore plus de 25 ans après le début de la radiothérapie de la leucémie.

Sans entrer plus avant dans des considérations techniques, nous pensons qu'il convient d'irradier à des doses faibles au début, soit en application locale, soit en application générale, et de faire le plus possible un traitement individuel qui s'adapte au cas particulier. Les symptômes qu'il importe surtout de rechercher du point de vue pratique sont les suivants :

Taux des globules blancs et formule leucocytaire, taux des globules rouges avec pourcentage des formes jeunes ou embryonnaires, nombre des plaquettes, temps de saignement (T. S.) et signe

---

1) 1 R allemand est à peu près égal 2,2 R français.

2) H E D Haut-Einheits-Dosis = dose d'érythème cutané).

du lacet ou de Rumpel-Leede, temps de coagulation, métabolisme de base. Il est impossible de prévoir, avant un premier essai, comment un cas de leucémie myéloïde va réagir au traitement radiologique. Un chiffre de plaquettes très diminué, un signe du lacet très marqué avec T. S. prolongé, surtout quand ils sont associés à des accidents purpuriques, doivent d'emblée faire craindre une sensibilité exagérée aux rayons X et des accidents consécutifs.

Après la première séance d'irradiation, il convient d'attendre quelques jours et de suivre pendant ce temps systématiquement tous les éléments hématologiques, ce n'est qu'ainsi que l'on pourra juger de la réactivité du malade vis-à-vis du traitement radiothérapique. Si les globules rouges ne diminuent pas, de même que l'hémoglobine, si les globules blancs après une variation initiale en plus ou en moins ne modifient ni leur taux, ni leur pourcentage, ou commencent à baisser, si le métabolisme de base accuse une diminution, on peut continuer après quelques jours. Si au contraire on voit augmenter progressivement le pourcentage et le nombre absolu des myéloblastes, il convient de cesser tout de suite le traitement. Souvent d'ailleurs l'état général avec une augmentation de la température, des diarrhées, des frissons et une sensation de faiblesse croissante montre que le malade supporte mal les rayons. Ces troubles peuvent faire défaut au début et n'apparaître qu'à des séances ultérieures ou au cours d'une nouvelle cure radiothérapique. D'autre part, même en cas d'évolution favorable du syndrome globulaire, c'est-à-dire en cas d'une augmentation des globules rouges et d'une diminution des globules blancs, d'autres signes peuvent indiquer l'imminence d'incidents sérieux. Un allongement du temps de saignement avec signe du lacet positif (Wolf et Foncin) doit faire craindre la possibilité d'hémorragies et inviter à la plus grande prudence dans la poursuite du traitement. Enfin des modifications, brusques et très rapides des globules blancs, soit en plus ou en moins de même qu'une augmentation rapide du métabolisme de base, sont souvent l'indice d'accidents graves qui se préparent.

En principe, il vaut mieux espacer de plus en plus les séances à mesure que descend le taux des globules blancs, parce que l'on peut souvent voir l'abaissement se continuer après l'arrêt du traitement ; mais il ne nous a jamais paru utile de prolonger l'intervalle entre deux séances au delà de huit jours. Par une cure de 8 à 12 séances à doses modérées, on constate en général une disparition des formes pathologiques, après la 5e ou la 6e séance, en général avec « normalisation » de la formule leucocytaire et moins rapidement une réduction du taux des globules blancs vers des chiffres de 10 à 20.000. En même temps, le métabolisme de base baisse progressivement à un taux moyen. Il n'est pas recommandable de faire descendre trop bas les globules blancs à cause des chutes secondaires qui apparaissent parfois après la fin du traitement et peuvent réduire le taux des leucocytes à 700 ou 900 avec accidents généraux souvent très alarmants, comme anémie grave, hémorragies, diarrhées et même la mort. Deux fois nous avons vu des malades de ce genre

mourir victimes d'infections bronchopneumoniques foudroyantes. Une autre malade, après être descendue à 890 leucocytes, est remontée d'abord à un taux de 40.000 globules blancs avec 18 % de myélocytes, puis a fait après 9 mois une poussée aiguë rapidement mortelle avec des hémorragies profuses. Ces cas montrent toute la circonspection qui est nécessaire dans l'application des rayons X.

Les *résultats* sont cependant bons en général, parfois excellents. A part les mastzellen dont Sabrazès a montré la radio-résistance toute particulière, le sang redevient normal quantitativement et qualitativement. On trouve pendant assez longtemps dans le sang des débris cellulaires, dénommés par certains « cellules de Gumprecht » et qui sont des leucocytes détruits. Rate et foie diminuent de volume. Le métabolisme de base revient à la normale et le malade reprend des forces et de l'appétit, récupère une capacité de travail presque intégrale. Pendant quelque temps, souvent plus d'un an, il peut reprendre une activité normale.

Après une période plus ou moins longue, les signes leucémiques reparaissent et on est forcé de recommencer le traitement. Parfois on obtient le même résultat que la première fois et on arrive ainsi avec une certaine prudence à faire bénéficier le malade de plusieurs cures successives. Parfois la radiorésistance apparaît dès la deuxième ou la troisième cure. Les globules blancs ne se modifient plus ni qualitativement, ni quantitativement, l'état général s'aggrave au lieu de s'améliorer, les plaquettes augmentent ou diminuent fortement, les globules rouges se raréfient, le T. S. s'allonge. Il faut alors abandonner tout espoir d'un résultat. Il s'est déclenché dans l'organisme un mécanisme « radiophylactique » qui préserve les myélocytes et leurs foyers d'origine des atteintes directes ou indirectes des rayons X. Au contraire, on peut voir apparaître des ondes génétiques nouvelles et au lieu de la guérison le traitement déclenche une poussée aiguë. Parfois la réaction aux rayons X est tardive et c'est brusquement 4 à 6 semaines après la fin d'un traitement qu'apparaissent des accidents du type hémorragique ou leucémique aigu qui résistent à toute tentative de traitement et emportent le malade en peu de jours.

En somme, les rayons X n'arrivent pas à guérir le malade. Par leur activité cytolytique indirecte ou directe, ils précipitent considérablement une évolution, que les propriétés normales des cellules (friabilité, vitalité amoindrie et raccourcie), auraient amené d'elles-mêmes. Au bout d'un certain temps, leur action s'épuise et l'organisme est dans un état que l'on pourrait appeler *radiophylaxie*. On peut se demander quel est alors le résultat d'un traitement radiothérapique. Aux premières constatations trop optimistes a succédé une certaine tendance exagérée à la critique. Il n'en persiste pas moins que dans 20 à 60 % des cas on améliore les leucémiques et leur rend une capacité de travail presque intégrale. Ce résultat social n'est toutefois pas doublé d'un résultat curatif, «*quoad vitam*» aussi bon qu'on l'avait cru au début. Minot et ses collaborateurs ont établi en 1925 que la survie par les rayons est tout au plus de quel-

ques mois supérieure à celle des cas non irradiés. Holzknecht[1]) a constaté que certains leucémiques n'ayant pas subi toute la série des traitements radiothérapiques prévus, étaient en meilleur état que les malades correspondants qui s'étaient fait traiter en temps voulu. D'autres auteurs ont confirmé ces constatations et la question paraît bien jugée dans ce sens pour le moment.

Sur 15 cas de leucémie myéloïde dont nous avons personnellement surveillé et suivi le traitement, seuls les malades traités avec des doses très faibles 100-300 R en des séances espacées de 3 à 4 jours ont présenté une survie appréciable. 2 malades sont morts en quelques mois sans supporter le traitement. Un seul malade vivait encore 5 ans après le début clinique de sa maladie ayant subi 5 traitements radiothérapiques. Tous les autres ont une survie inférieure à 4 ans ou sont déjà décédés.

On a essayé de remplacer les rayons X par le radium et Renon, Ordway, Giffin ont préconisé l'application de radium aussi bien dans les cas radiorésistants que dans les autres. A condition d'agir sur une assez grande surface et par des techniques appropriées, c'est-à-dire ni trop brutales, ni trop prolongées, on peut obtenir avec le radium d'aussi bons résultats qu'avec les rayons X. Peut-être une utilisation plus rationnelle du radium dont les ressources thérapeutiques sont beaucoup plus riches, mais beaucoup plus redoutables que celles des rayons X, fournira-t-elle de meilleurs résultats à l'avenir.

Il en est de même pour le thorium X introduit par Falta en thérapeutique et pour les autres substances radioactives. Utilisés en piqûres sous-cutanées, ces médicaments, à condition d'être convenablement dosés, peuvent suppléer utilement là où n'existe pas d'installation radiothérapeutique à l'application de radium ou de rayons X, dont il ne paraissent cependant pas avoir pour le moment toute l'efficacité thérapeutique.

2° Le *traitement chimique* de la leucémie consiste en l'administration soit de benzol, soit d'arsenic.

Le *benzol* ou benzène (C^6H^6) a été introduit en thérapeutique par Koranyi et ses élèves en 1912. En France, la méthode est surtout connue grâce aux travaux de Vaquez et de Aubertin. Toutefois cette application thérapeutique s'édifie sur des constatations expérimentales ou de pathologie déjà anciennes datant en partie du début de ce siècle, qui avaient montré chez les ouvriers travaillant avec du benzol l'apparition d'intoxications rapides accompagnées d'accidents hémorragiques, d'anémie intense et de leucopénie souvent extrêmement marquée surtout pour la série des granulocytes. Comme Selling l'a montré chez le lapin, on peut obtenir par l'injection quotidienne d'huile benzolée une diminution ou disparition presque complète des polynucléaires dans le sang avec atrophie de la plupart des centres hématopoïétiques et lésions graves des autres parenchymes viscéraux. A elles seules, ces recherches montrent bien que le benzol n'est pas un agent indifférent. L'hypothèse de Pappenheim, qui avait cru à une modification de la distribution des leucocytes avec destruction seulement appa-

rente, a été démontrée fausse par de nombreux auteurs qui ont mis hors de doute la leucolyse des globules blancs sous l'influence du benzol. Pratiquement on procède de la façon suivante :

On administre 50 à 60 gouttes par jour d'une solution qui correspond à peu près à 1 gr. de benzol par 50 gouttes et on augmente lentement jusqu'à donner 100 gouttes par jour en procédant toujours de telle sorte que le médicament est absorbé en trois prises différentes. En général, on peut le donner soit sous forme de gouttes dans un liquide quelconque, soit sous forme de capsules dosées à 5, 10 ou 15 centigr., mais la seule voie possible est la voie intestinale, toutes les autres exposant à des inconvénients d'irritation ou d'inflammation assez sérieux.

Par cette méthode, qui se fait soit d'une façon continue pendant 30 à 60 jours, soit d'une façon discontinue pendant une ou deux semaines sur quatre, on peut faire absorber au malade jusqu'à 100 gr. de benzol par mois et même plus.

L'effet de ce traitement est surtout marqué dans la leucémie myéloïde. On voit la rate diminuer de volume, les globules blancs anormaux disparaître plus ou moins complètement, tandis que les polynucléaires atteignent peu à peu la proportion habituelle ou la dépassent même. En même temps, l'état général s'améliore, la température revient à la normale et l'anémie qui accompagnait la leucémie s'amende lentement.

Aubertin a montré cependant qu'on est loin d'obtenir toujours un résultat aussi satisfaisant. A côté des cas où l'on obtient une véritable guérison hématologique qui peut persister pendant plusieurs années, il en est d'autres, et ce sont de beaucoup les plus nombreux, où malgré la baisse des globules blancs, la diminution du volume de la rate et l'amélioration de l'état général, on voit persister dans le sang les formes anormales qui restent sans être influencées par le benzol. Nous-même avons essayé le benzol à raison de 60 à 80 gouttes par jour chez trois de nos malades. Tous trois étaient des leucémies myéloïdes chroniques dont l'un avait déjà subi un traitement radiothérapique, tandis que les deux autres n'avaient encore reçu aucun traitement. Le malade traité antérieurement déjà ne réagit en aucune façon au benzol du point de vue hématologique. Entré en traitement avec 87.000 globules blancs dont 65 % de myélocytes, il présentait après 15 jours environ 70.000 globules blancs avec 67.000 myélocytes. De même, son temps de saignement était allongé et le signe du lacet positif. Aussi nous vîmes-nous forcé de cesser le traitement et de revenir au traitement aux rayons X vis-à-vis desquels le malade se montra beaucoup plus sensible que la première fois, présentant un état de fatigue et de malaise général dès les premières séances, puis lentement une accoutumance aux séances ultérieures. Des deux autres malades, le premier présenta d'emblée une intolérance absolue au médicament. Il eut des vomissements et de l'inappétence et quelques jours plus tard apparurent des diarrhées hémorragiques qui nous firent cesser rapidement l'essai thérapeutique en cours. A ce moment, le malade, qui avait présenté 480.000 globules blancs dont 58 % de myélocytes, avait encore 325.000 globules blancs dont 37 % de myélocytes, le reste étant composé presque uniquement de polynucléaires ou de métamyélocytes. Enfin, le troisième malade, une femme d'une trentaine d'années ayant accouché un an avant d'un enfant bien portant, se présenta à nous au début du traitement avec 280.000 globules blancs dont 78 % de myélocytes et une grosse rate descendant jusque dans la fosse iliaque droite. Elle supporta très bien le traitement, qu'elle suivit pendant 4 mois, avec une réduction du volume de la rate d'environ un tiers, la rate ne dépassant plus le niveau ombilical, et une régression marquée des globules blancs descendus à 60.000 avec 18 % de myélocytes et promyélocytes. A ce moment, nous cessâmes le traitement pour le remplacer par un autre, mais quand environ trois mois après nous fîmes un second essai de traitement au benzol, un signe du lacet fortement positif avec temps de saignement très allongé (21 minutes) nous firent arrêter presque dès le début cette deuxième tentative.

Il ne nous est donc pas possible de juger de la valeur propre du benzol d'après les essais que nous avons pu en faire nous-même, mais il nous paraît utile de répéter ici tous les inconvénients que

peut présenter ce médicament, notamment en ce qui concerne son action sur les capillaires et sur la série rouge. Aussi ne doit-on jamais entreprendre le traitement au benzol sans avoir soigneusement établi chez le malade le taux des globules rouges et des plaquettes et l'état des capillaires par les épreuves du temps de saignement et du temps de coagulation et par le signe du lacet. Même quand ces tests donnent une réponse satisfaisante, il convient de procéder avec prudence et de vérifier tous les trois à quatre jours, par la reprise des mêmes tests, si le médicament, à côté de l'action utile sur les globules blancs, ne développe pas une action trop nocive sur le plasma, sur les globules rouges, sur les plaquettes et sur les capillaires. Il est bien entendu qu'en cas d'intolérance il est inutile d'insister sur ce mode de traitement, bien que nous ayons pu observer que des malades ayant mal supporté au début le benzol, ont pu une seconde fois, quelques mois plus tard, ingérer sans inconvénient le médicament, sans toutefois pour cela qu'il ait été plus utile.

Rappelons encore que certaines recherches paraissent avoir démontré que les animaux intoxiqués par le benzol sont plus sensibles aux infections que les animaux normaux, mais c'est là un point qui ne doit pas arrêter les tentatives thérapeutiques parce qu'en général déjà les leucémiques sont moins résistants aux infections que les sujets normaux. Gunnar Hultgren a publié des résultats très peu encourageants ayant constaté l'apparition de symptômes d'intoxication avant même que des modifications sanguines appréciables aient pu être constatées. Clerc et Nægeli se prononcent d'une façon plutôt réservée sur ce traitement.

L'*arsenic* est le deuxième médicament chimique utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes. Considéré comme un stiumlant à petites doses, c'est en général à petites doses qu'il est employé dans le traitement de la leucémie. Son action exacte est encore impossible à déterminer. Les uns lui attribuent une action générale sur la nutrition de l'organisme et sur sa résistance ; les autres le considèrent comme un médicament de l'anémie accompagnant si fréquemment la leucémie ; les troisièmes le considèrent comme un véritable destructeur des centres hématopoïétiques et le placent à côté des autres traitements destructeurs. Quoi qu'il en soit, l'utilisation de l'arsenic à fortes doses et notamment de l'arsacétine à la dose de 5 centigr. plusieurs fois par jour aurait donné à Nægeli de très bons résultats confirmés par plusieurs autres auteurs. Nous-même, en nous servant de l'arsacétyl et de l'acétylarsan, avons obtenu chez plusieurs de nos malades un excellent résultat dans la phase intermédiaire entre deux séries d'irradiations. En général, ce médicament ne nous paraît cependant pas toujours agir sur le taux des globules blancs. Dans un cas de leucémie où le traitement a débuté avec un taux de 22.000 globules blancs dont 12 % de myélocytes et 18 % de promyélocytes, le malade se trouva très bien d'un traitement à l'acétylarsan pendant 4 mois. Cependant, pendant ce temps, le taux des globules blancs augmenta de 22.000 à 65.000 avec 14 % de myélocytes et 15 % de promyélocytes, ce qui constitue malgré tout une augmentation importante si l'on se reporte aux chiffres absolus correspondant à ces taux. Dans un autre cas de leucémie myéloïde avec 12.000 globules blancs dont 31 % de myélocytes, ayant nécessité au début, pendant un an, six séries d'irradiations, l'utilisation de l'arsenic sous forme d'eau de Durkheim (Maxquelle) maintint le malade dans un état de parfaite santé pendant huit mois sans qu'il ait été nécessaire de recourir aux rayons, le malade pendant ce temps n'ayant jamais dépassé un chiffre de 15.000 leucocytes avec une proportion maxima de 39 % de myélocytes. Une forme tout à fait différente d'application de l'arsenic est représentée par le salvarsan et les médicaments arsénobenzoliques. C'est en 1925 que Petren et Odin, reprenant d'anciennes constatations de Löwenburg (en 1919), avaient essayé de traiter deux cas de leucémie myéloïde aiguë avec des piqûres intraveineuses de néosalvarsan à raison de 0 gr. 60. Les deux cas furent ramenés d'un état aigu (qui était probablement une poussée aiguë)

à un stade chronique. Dans le premier cas, le malade mourut après deux ans, présentant au niveau du foie et de la rate des cellules oxydasopositives. Dans le deuxième cas, la malade eut deux rémissions et se trouve encore en vie et en un état de santé relativement satisfaisant. Ces résultats remarquables n'ont toute fois pas été obtenus dans d'autres cas de leucémie aiguë où ils ont été essayés par les auteurs et nous ne suivrons pas ceux-ci dans la conclusion qu'ils en tirent, c'est-à-dire que la leucémie serait due à une infection à laquelle l'organisme répondrait d'une façon spéciale suivant sa constitution. Hoffmann a publié deux cas de leucémie, dont un cas de leucémie aiguë du type myéloïde qui fut améliorée considérablement par 3 piqûres de 0,45 gr. de salvarsan. Toutefois huit semaines plus tard, le malade mourut lors d'une récidive parce que « le médecin traitant refusa de refaire du salvarsan ».

Il paraît donc possible d'obtenir par l'application de salvarsan ou de médicaments du même type une diminution du taux des globules et parfois même une régression de la leucémie myéloïde aiguë ou plutôt d'une poussée aiguë vers le stade chronique. Toutefois, dans ces cas, il est absolument impossible de parler de guérison et on peut tout au plus penser à une régression transitoire d'un stade aigu. Le mode d'action des piqûres de salvarsan dans la leucémie est d'ailleurs loin d'être élucidé. En effet, il n'est nullement démontré que, dans ces conditions, ce soit par l'arsenic injecté que l'on obtienne l'effet recherché et il est très possible que ce soit sous l'effet du choc que l'on constate momentanément une diminution du taux des globules blancs, sans que toujours la proportion des différents types leucocytaires, c'est-à-dire la formule, en soit modifiée. Aussi est-il possible de classer ce mode de traitement par le salvarsan, non plus dans la série des médicaments chimiques, mais dans celle des médicaments biologiques que nous allons envisager à présent.

3° *Médicaments biologiques.* — Parmi ceux-ci, nous citerons d'abord tous les essais faits au moyen de la protéinothérapie. Celle-ci a consisté à injecter sous la peau de malades, soit des albumines hétérogènes comme le caséosan, la caséine, la protalbumine, le lait, soit des albumines sériques: sérum de sujets normaux, sérum d'animaux, sérum de malades traités, et enfin sérum d'animaux soi-disant immunisés contre la leucémie par l'injection d'émulsions leucocytaires provenant de leucémiques. Tous ces traitements on le même effet.

Ils amènent une certaine diminution des globules blancs, qui est en partie due à des modifications de la distribution des globules, en partie à de la destruction véritable, mais cet effet ne dure jamais longtemps. Dans des expériences personnelles, nous avons constaté chez un de nos malades, avec 4 piqûres de lait une chute de 62.000 globules blancs avec 17 % de myélocytes à 22.000 avec 21 % de myélocytes, sans d'ailleurs que la rate n'ait régressé ni que l'état général ne se soit modifié. Dans un deuxième cas, nous avons vu les globules blancs au taux de 17.000 avec 41 % de myélocytes, descendre au taux de 14.000 avec 37 % de myélocytes, mais dans les deux cas environ quatre semaines après la fin de ce traitement, les chiffres des globules blancs étaient supérieurs à ceux antérieurs au traitement. Dans un troisième cas, la diminution de 40.000 alla jusqu'à 12.000 sous l'influence de 9 piqûres de lait à huit jours d'intervalle, les myélocytes tombant de 52 % à 44 % et ce taux resta pendant environ six semaines absolument fixe, avec simplement une augmentation lente de la proportion des myélocytes qui, vers la fin de la sixième semaine, s'élevaient à 68 % pour 12.000 globules blancs. Là encore, il est impossible de dire qu'on obtient un effet appréciable pour le traitement protéinothérapique et l'analyse des obser-

vations publiées par d'autres auteurs (Villa, Lindstrœm, Mauriac et Galiaci) paraît démontrer que le résultat obtenu est aussi transitoire que peu marqué.

Parmi les traitements destinés à détruire les globules pathologiques ou leurs centres producteurs, il y en a encore deux qui méritent ici une discussion particulière. C'est d'une part le traitement des leucémies par le paludisme ; d'autre part, les essais d'extirpation de la rate.

L'idée du traitement de la leucémie myéloïde par le *plasmodium vivax* part des recherches anciennes de Schupfer qui a utilisé l'infection provoquée de malaria du type quarte dans la leucémie chronique ; d'autre part, les résultats du traitement de la paralysie générale par le paludisme et la constatation d'une leucopénie neutrophile souvent très marquée au cours du paludisme, font penser que les cellules médullaires sont spécialement lésées par le parasite dont l'action vient se surajouter à celle déjà bien connue de l'action générale des infections sur la leucémie. C'est Lucherini qui, le premier, eut l'idée de ce procédé. Dans un cas de leucémie myéloïde subaiguë, il obtint par injection sous-cutanée de 3 cc. de sang d'un paludisme tierce une réduction des globules blancs de 250.000 à 6.100 avec un sang qui, d'après lui, serait devenu presque normal, mais sans que l'auteur n'en donne la formule, et régression des signes généraux, c'est-à-dire de l'augmentation de volume de la rate et des ganglions. Ce premier cas fut suivi de plusieurs autres et, en 1927, Lucherini pouvait déjà relater 4 cas de leucémie myéloïde dont 3 chroniques et 1 subaiguë qui furent traitées par le paludisme et eurent 8 à 16 crises. Il est intéressant de suivre de près les résultats obtenus. Dans le cas de leucémie subaiguë, les leucocytes descendirent au 12e accès de 250.000 à 4.400. Huit jours plus tard, ils remontèrent à nouveau et on dut faire une deuxième inoculation, mais le malade mourut huit jours après le dernier accès. Dans le premier des trois cas de leucémie chronique, on constate, après 14 accès, une chute des globules blancs de 448.000 à 122.000, mais sans modification de la splénomégalie et avec aggravation de l'état général. Dans le 2e cas après 16 accès, les globules blancs tombent de 420.000 à 121.000, d'où une irradiation ultérieure les ramène à 30.000. Dans le 4e cas, on constate, après 8 accès, une chute des globules de 226.000 à 74.100. En somme, dans aucun cas l'effet ne paraît avoir persisté longtemps après la fin du traitement. Par contre, il semblerait que dans tous les cas on ait constaté une régression des formes jeunes et embryonnaires, mais, de l'aveu même de Lucherini, ce traitement ne saurait être utilisé qu'en cas d'échec de tous les autres modes de traitement et ne vaut certes pas l'application des rayons X. Bini, dans deux cas de leucémie à infections paludéennes accidentelles, a observé une amélioration nette. De même, en Allemagne, Toenissen et Rosenow ont constaté une action favorable du paludisme chez des malades atteints déjà de leucémie myéloïde avec diminution du chiffre des globules blancs, amélioration de la formule et de l'état général du malade. Rosenow, revenant sur cette constatation, a inoculé en 1927 le paludisme à un malade atteint de leucémie myéloïde. Dès le stade d'incubation, il constate une tendance nette à la régression des globules blancs. Après chaque poussée thermique, on voit une chute des globules blancs et ainsi, en cinq crises, on arrive de 114.900 à 32.500. Après arrêt des crises par la quinine, le chiffre faible de leucocytes persiste pendant quelque temps, puis remonte lentement. A noter que les crises paludéennes n'étaient pas restées sans effet sur les autres éléments du sang et avaient amené une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine. Là encore, on voit nettement cesser l'effet du traitement dès qu'on arrête le traitement et il en est de même dans l'observation américaine publiée par Gamble, qui a constaté pendant la période de paludisme une chute de plus de 50 % avec réascension au taux initial dès l'arrêt du paludisme par la quinine.

En résumé, le paludisme n'agit dans tous ces cas que par les crises fébriles qui représentent un type un peu spécial de choc, mais nullement par une action spécifique des hématozoaires sur les globules blancs et en principe ce traitement paraît en revenir à un simple traitement de la leucémie par protéinothérapie.

En nous inspirant des recherches du Professeur Sicard et de ses collaborateurs sur le traitement de la paralysie générale par le dmelcos, vaccin atoxique stabilisé de bacilles de Ducrey, nous nous sommes servi de ce même corps pour en vérifier l'effet chez un leucémique.

Il s'agissait d'une leucémie myéloïde chronique ayant subi déjà deux fois un traitement radiothérapique. La première fois, le malade était descendu de 480.000 avec 18 % de myélocytes à 45.000 globules blancs avec 5 % de myélocytes, la seconde fois de 360.000 globules blancs avec 25 % de myélocytes, à 55.000 avec 18 %. Nous entreprîmes le traitement au dmelcos à raison de 6 ampoules à doses croissantes de 1 — 1,5 — 2 — 2,5 — 3 et 3 cc. en injectant tous les trois jours une ampoule par voie intra-veineuse. Au début du traitement, le malade, qui était resté sans traitement depuis environ cinq mois, avait 350.000 globules blancs dont 43 % de myélocytes et 3 % de myéloblastes. Avec la première ampoule, on obtint une poussée thermique jusqu'à 39° et une régression des globules à 290.000 avec 43 % de myélocytes et 7 % de myéloblastes. Avec les ampoules suivantes, on obtint lentement une régression qui finalement, à la suite de la 6e piqûre, avait atteint le taux de 114.000 avec 63 % de myélocytes et 2 % de myéloblastes. L'état général du malade ne paraissait pas amélioré ; la rate ne s'était pas modifiée de volume. On ne peut donc pas dire que ce traitement ait eu un effet favorable sur l'état du malade. D'ailleurs, trois semaines plus tard, il nous revint avec un chiffre de 328.000 globules blancs dont 57 % de myélocytes et 6 % de myéloblastes et on le soumit comme d'habitude à la radiothérapie.

Il est évident que la splénectomie a également été essayée dans le traitement de la leucémie et on sait que pendant très longtemps les essais thérapeutiques de cet ordre ont abouti à des insuccès complets et à une mort rapide des malades, le plus souvent par hémorragie immédiate ou à bref délai. Il est à noter que, dans les dernières années, depuis environ dix à douze ans, on trouve dans la littérature un nombre croissant de cas de leucémies chroniques traitées avec un certain succès par la splénectomie.

Aubertin et Lecene ont publié deux cas de ce genre dans lesquels ils ont insisté notamment sur la différence des résultats de la splénectomie actuellement et au début de ce siècle. Il ne leur a pas été difficile de montrer que les résultats actuels sont surtout dus au fait que l'extirpation de la rate en général est combinée à la radiothérapie, et pratiquement n'est jamais faite sans radiothérapie préalable. Aujourd'hui encore, tous les leucémiques traités par splénectomie sans irradiation préalable, meurent absolument comme au début des essais de ce genre. Dans les dernières années, beaucoup d'auteurs (parmi lesquels nous citerons notamment Mayo et Arrillaga), ont montré qu'on peut obtenir certains résultats en extirpant la rate chez des malades traités par les rayons. On obtient, dans la moitié des cas, une amélioration nette de l'état général et un rétablissement de la capacité de travail des malades. Toutefois, jusqu'à présent, rien ne montre que la splénectomie associée à l'irradiation ait un effet vraiment supérieur à l'irradiation dans la leucémie myéloïde. Weinert et Hirschfeld ont montré qu'on ne doit opérer les malades qu'au début de la maladie. Ils signalent le cas d'un officier leucémique dératé en 1910, qui faisait encore la guerre en 1917 et avait de la leucémie, mais pas d'anémie.

Rien ne démontre donc que la splénectomie ait vraiment un effet marquant dans l'évolution de la leucémie, avec la technique suivie actuellement. Il paraît d'ailleurs en être de même quant à la ligature de l'artère splénique d'après des renseignements oraux que nous avons pu obtenir par ceux des auteurs qui l'ont essayée.

Personnellement, nous n'avons jamais eu l'occasion d'examiner ou de suivre un leucémique myéloïde ayant subi la splénectomie. Certains cas de splénectomies faites par erreur de diagnostic chez des malades avec splénomégalie, paraissent montrer que la leucémie continue à évoluer et qu'elle reste, après comme avant, justiciable de traitements plus efficaces soit par des moyens physiques, soit par des moyens chimiques.

B) LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AU MOYEN DE LA RÉGULATION DE L'HÉMATOPOIÈSE ne paraît pas, jusqu'à présent, avoir fait l'objet de recherches nombreuses. Il est certain que beaucoup d'auteurs s'étant attaché à la question du traitement de la leucémie, ont dû essayer tout à tour l'effet sur son évolution de la plupart des *extraits endocriniens*. L'insuline, depuis sa découverte, a été essayée dans plusieurs cas de leucémie myéloïde sans que l'on ait jamais appris qu'elle ait agi d'une façon efficace. Parmi les autres glandes endocrines, il convient de citer l'hypophyse et les glandes génitales dont les extraits appliqués à la leucémie ne nous ont pas paru donner un effet quelconque. De même, le traitement de leucémiques myéloïdes avec des extraits spléniques et médullaires, soit isolés, soit associés, n'a en aucune façon modifié l'évolution des malades chez lesquels nous avons essayé ce traitement. Enfin, l'ingestion d'extrait thymique ne nous a pas non plus donné d'effet quelconque. L'injection de la plupart de ces extraits dont certains, comme l'extrait thymique et l'extrait splénique, ont été trop douloureux pour pouvoir être poursuivis, nous ont paru donner des résultats analogues à ceux de la protéinothérapie simple : chute plus ou moins lente des globules blancs sans modification nette du pourcentage leucocytaire ni disparition des formes jeunes ou embryonnaires, amélioration le plus souvent peu nette de l'état général. Notons encore que, depuis les résultats remarquables obtenus avec *l'ingestion de foie* dans l'anémie pernicieuse, nous avons systématiquement institué ce traitement chez nos leucémiques. D'après nos constatations actuelles, on constate en général une augmentation du taux des globules rouges et une très légère diminution du taux des globules blancs absolument insuffisante pour influencer d'une façon appréciable l'évolution générale du syndrome. Associé à la radiothérapie, ce traitement paraît, par contre, susceptible d'éviter certains des inconvénients (anémie, hémorragies) de la radiothérapie parce que nous avons pu constater que le temps de saignement restait normal chez les malades ainsi traités et que le signe du lacet n'apparaissait pas chez eux. Nos recherches faites sur 5 malades ne paraissent pas assez avancées pour nous permettre d'en tirer actuellement des conclusions susceptibles d'être mises en pratique.

Un autre élément qui paraît agir d'une façon régulatrice sur l'évolution générale du syndrome de la leucémie est l'application des *rayons ultra-violets*.

Dans un cas qui refusait absolument de se soumettre aux rayons X à cause des malaises d'ordre général (vertiges, nausées, diarrhées) qu'il y avait ressentis, nous conseillâmes l'application de rayons ultra-violets à doses croissantes. Dans ce cas, qui était entré en traitement avec 680.000 globules blancs dont 77 % de myélocytes et promyélocytes et un état général relativement mauvais, après la 21e séance nous constatâmes une amélioration de l'état général avec chute des globules à 71.000 avec 19 % de myélocytes et promyélocytes. Cette amélioration persista pendant 4 mois ; nous n'avons pas eu de nouvelles du malade plus tard. Dans deux autres cas, le traitement entrepris à la phase intermédiaire, entre deux séries d'irradiations, n'empêcha pas l'apparition d'une nouvelle poussée. Nægeli a signalé, dans certains cas, un effet thérapeutique net par l'insolation et nos constatations avec les rayons ultra-violets seraient à ranger dans le même cadre général de traitement. La diathermie, par contre, ne nous a jamais paru agir d'une façon quelconque sur la leucémie.

C. — Il nous reste à parler du TRAITEMENT BASÉ SUR LES PROPRES RECHERCHES que nous avons pu faire sur l'évolution de l'hématopoïèse et de la régénération sanguine sous l'influence de différents facteurs nutritifs et notamment de l'alimentation graisseuse.

Nous avions traité une série de rats blancs par différents régimes, qui nous permirent de constater que les animaux ayant reçu des graisses soit sous forme d'un régime gras intégral (lard, boulettes de pain imbibées d'huile et de beurre), soit sous forme d'un régime gras additionné des facteurs vitaminiques indispensables, présentaient tous une diminution notable de leurs granulocytes pouvant aller jusqu'à des états de leucopénie extrême (400 à 600 globules blancs par mmc.), mais jamais jusqu'à l'agranulocytose complète.

A la suite de ces expériences, nous avons essayé de traiter plusieurs cas de leucémie de la façon suivante. Cinq seulement l'ont suivi assez rigoureusement pour que l'on puisse en tenir compte.

Nous leur avons fait ingérer 2 à 3 fois par jour — en plus d'une alimentation substantielle et surtout riche en graisses et en légumes verts — 20 cm³ d'huile végétale légèrement saponifiée et préparée selon une formule proposée par F. Maignon dans le traitement du diabète par les graisses.

Agitation à froid et par intervalle, pendant 48 heures, du mélange composé comme suit :

Huile de sésame	600 gr.
Eau distillée	300 gr.
Lessive de soude	5 cc.

Après un repos de 48 heures, décantation de la partie émulsionnée surnageant au-dessus de l'eau en excès. Cette partie, émulsionnée dans la petite quantité de savon qui a pris naissance, est additionnée de 20 gr. de glycérine neutre et aromatisée légèrement avec 2 centigr. de vanilline et une demi-goutte d'essence d'amandes amères.

On peut remplacer dans cette formule l'huile de sésame sans inconvénients par l'huile d'olive, l'huile d'arachide ou toute autre huile végétale sans goût trop marqué.

En raison de l'acidité urinaire que peut amener la combustion d'une quantité trop importante de graisses, nous avons associé, au début chez tous les malades, du bicarbonate de soude à forte dose. Mais il nous a paru bientôt que le bicarbonate n'avait aucune influence sur l'état des malades et nous l'avons supprimé chez presque tous.

Encouragé par une amélioration nette de l'état général et un état satisfaisant du sang, nous avons augmenté la dose de graisses et lipoïdes et diminué de plus en plus les hydrates de carbone et les albumines. Essayant d'appliquer à nos malades le régime citogène préconisé en Amérique chez les épileptiques jeunes nous avons réduit le taux alimentaire des protéines à 1-1 1/2 gr. par kg. de poids. Peu à peu nous sommes arrivés à faire absorber à nos malades un régime composé de 60 gr. de protéines, 100 gr. d'hydrates de carbone et 200 gr. de graisse (dont 3×30 gr. d'huile saponifiée) et même plus dans un cas. Après une première phase de dégoût et d'inappétence les malades ont ingéré assez facilement cette alimentation très largement et richement additionnée de légumes verts et de piments, jus de viande et sel. La forme sous laquelle la graisse est prise le plus facilement est le beurre frais.

Voici un type de régime de ce genre :

à jeun :	20 à 30 gr. d'huile saponifiée.	
matin :	bouillon de légumes avec 10 gr. de beurre ou thé léger sans sucre et avec 10-20 gr. de crème	25 gr. de graisse
	1 biscotte ou 30 gr. de pain noir avec 20 gr. de beurre	15 gr. d'hyd. de C.
dix heures :	un jaune d'œuf mélangé à 20 gr. de beurre frais pimenté ou aromatisé à volonté (avec quelques dèchets de lard au besoin)	20 gr. de graisse
	on peut très facilement faire absorber au malade cet aliment ou le remplacer quelquefois par des légumes cuits (poireaux, laitue) ou crus avec 50—100 gr. de mayonnaise	10-15 gr. de lipoïdes
	Eau de citron ou thé chaud ou vin rouge	
midi :	20 à 30 gr. d'huile saponifiée	
	bouillon de légumes additionné de 10 gr. de beurre	10 gr. de graisse
	(avec croûtes de pain ou croûtes de lard grillées 20 gr.)	15 gr. d'hydr. de C.
	viande (rôtie, hachée, grillée) ou jambon	50 gr. de protéines (pesé cuit)
	légumes verts à volonté, cuits au beurre ou à la graisse	15 gr. de graisse
	fruits en petite quantité	
goûter :	1 tasse de thé avec crème ou 1 verre de citron	
	1 morceau de pain d'amandes beurré	15 gr. de graisse
dîner :	20 à 30 gr. d'huile saponifiée	
	légumes verts à volonté cuits à la graisse	15 gr. de graisse
	300 gr. de pommes de terre	20 gr. d'hydr. de C.
	avec un jaune d'œuf et 50 gr. de crème	50 gr. de graisse
	1 biscuit sec ; 50 gr. de pain blanc ou noir	10 gr. de lipoïdes
	boisson chaude à volonté ou 1 verre de vin rouge	30 gr. d'hydr. de C.
		10 gr. d'hydr. de C.

Graisses environ 150 gr.
+ 60—90 gr. d'huile
+ 20 gr. de lipoïdes
Hydrates de Carbone 90 gr.
Albumines environ 70 gr.

Tous les 3 jours on remplace la viande par du foie ou du rognon sauté

User largement de condiments.

On n'a pas intérêt à se servir de graisse, huile ou jaune d'œuf irradiés aux rayons ultra-violets. Certains pain gras (pains d'amandes Heudebert p. e.) peuvent être recommandés.

Commencer prudemment en intercalant au début un, deux ou trois jours de régime normal. Faire des journées entières de régime sévère et non pas un régime mitigé, mais continu, qui n'a aucun effet. La boisson chaude est mieux supportée que la froide. Peu d'alcool. Rester allongé les 8 premiers jours. Puis activité modérée, ne pas cesser ses occupations.

Ce tableau représente un maximum pour les graisses et un minimum pour les hydrates de carbone et les albumines, qui peuvent être légèrement augmentés tous deux.

Sur les 6 malades qui ont été traités jusqu'à présent suivant ce régime nous avons obtenu les résultats suivants.

Un malade, paysan de 43 ans, venu en traitement 3 ans après le commencement de sa maladie et 5 mois après la dernière cure aux Rayons X avait au début 182.000 globules blancs dont 63 % de myélocytes et promyélocytes. Malade raisonnable et très obéissant. En suivant le régime, il eut

après 3 jours	175.000 GB	dont	65 %	myélocytes	et	promyélocytes
après 10 jours	143.000 GB	»	31 %	»	»	»
après 20 jours	112.000 GB	»	26 %	»	»	»
après 30 jours	108.000 GB	»	28 %	»	»	»
après 2 mois	47.000 GB	»	37 %	»	»	»
après 10 semaines	51.000 GB	»	19 %	»	»	»
après 4 mois	35.300 GB	»	14 %	»	»	»

Environ 3 semaines après ce dernier examen le malade fit un épisode pulmonaire aiguë avec crachats hémoptoïques et hyperpyrexie auquel il succomba en 5 jours sans qu'ait été fait chez lui un nouvel examen de sang. La rate au début descendue jusque dans la fosse iliaque, se trouvait à l'avant-dernier examen à 3 travers de doigts au-dessous de l'ombilic.

Un deuxième malade, ouvrier de 38 ans, nous fut envoyé pour une grosse rate. Il avait déjà eu environ 6 mois auparavant des points dans le côté gauche et depuis plus d'un an a dû élargir sa ceinture. Rate dépassant l'ombilic de plus de la largeur de la main. 287.000 globules blancs, dont 56 % de myélocytes et promyélocytes, 1 % de myéloblastes. Soumis, après beaucoup de difficultés au régime gras, qu'il n'a jamais suivi strictement, il eut :

après 3 jours	250.000 GB	dont	68 %	de	myélocytes	et	promyélocytes	
après 5 jours	290.000 GB	»	54 %	»	»	»	»	
après 10 jours	190.000 GB	»	41 %	»	»	»	»	
après 15 jours	177.000 GB	»	12 %	»	»	»	»	
après 1 mois	124.000 GB	»	29 %	»	»	»	»	et qq. myélo-
après 2 mois	117.000 GB	»	25 %	»	»	»	»	blastes 0,8 %

Le malade ne revint plus nous consulter après ce dernier examen, dont nous ne lui avions pas caché le résultat peu satisfaisant.

Chez le troisième malade nous proposâmes le régime 2 mois après une cure de Rayons X. Leucémique depuis 1 an 1/2 cet homme, un représentant de commerce de 61 ans, était descendu de 78.000 GB avec 27 % de myélocytes après 3 cures de Rayons X à 14.000 GB avec 5 % de myélocytes. Il est resté

au régime depuis 5 mois et vient faire examiner son sang tous les mois. Le dernier examen, le 10 février, montrait 11.800 GB, dont 3 % de myélocytes. Rate déborde largement les fausses côtes.

Le quatrième malade est une femme de 54 ans qui présentait une grosse rate descendant jusqu'à l'ombilic et 412.000 GB, dont 49 % de myélocytes et promyélocytes. Anémique et pâle (2.700.000 GR), elle paraît malade depuis 3 ans, sans qu'elle ne puisse préciser l'époque de l'enflure de son ventre. Elle n'a jamais été traitée. Le régime de graisse l'a fatiguée beaucoup et après 2 mois elle a refusé de le continuer. A ce moment, ses GB étaient descendus à 183.000 avec 38 % de myélocytes et 3.120.000 GR. Nous l'avons laissé manger de tout, en lui prescrivant d'ajouter à son alimentation 200 gr. de foie de veau. Après 6 semaines elle avait 274.000 GB, dont 51 % de myélocytes et 3.540.000 GR. Un nouvel essai de régime de graisse amena en 50 jours les GB à 128.000 avec 19 % de myélocytes et 3.370.000 GR. La malade refusant de continuer le régime, est traitée actuellement aux Rayons X.

Le cinquième malade, homme de 51 ans, employé de commerce, a été traité d'abord sans résultat à l'acétylarsan. A la fin de ce traitement il avait 65.000 GB avec 29 % de myélocytes et promyélocytes. Il a suivi le régime de graisse depuis 4 mois. Actuellement — sans avoir jamais cessé son travail — il a un très bon état général avec 18.000 GB dont 7 % de myélocytes et promyélocytes. Rate jusqu'à l'ombilic.

Notons encore que nous avons dû abandonner le traitement dans un 6e cas, où malgré le régime strictement observé pendant 2 mois les modifications hématologiques n'avaient pas dépassé les limites des fluctuations habituelles. Malade de 45 ans, employé de banque, cet homme avait commencé le traitement, 2 ans après le début de la maladie et, après 3 cures aux Rayons X. Avant le régime gras : 89.000 GB, 4.100.000 GR, 41 % myélocytes ; après 2 mois : 182.000 GB, 4.080.000 GR, 54 % myélocytes.

Deux autres malades, leucémiques lymphatiques, ont suivi le régime avec un assez bon résultat.

En résumé, sur 6 cas de leucémie myéloïde qui se sont soumis au régime de la graisse, un malade n'a eu aucun résultat, deux malades — dont le régime n'a peut-être pas été complet — ont eu des résultats nets, bien que médiocres, enfin trois malades ont eu des résultats que l'on peut dès maintenant qualifier de bons. La suite seule pourra dire si ces résultats sont acquis définitivement. Jamais au cours du traitement nous n'avons observé d'incidents ou de modifications inquiétants des stigmates sanguins (hémorragies, etc.). Les malades supportent presque toujours très bien le traitement. Dès maintenant on peut dire qu'au début au moins le régime gras agit sur le syndrome de la leucémie myéloïde. Il a un inconvénient très considérable, c'est qu'il est difficile à faire accepter par les malades et que le prix mis à part, il est presque mpossible à faire suivre à la maison, sauf chez des malades de bonne volonté; seule une cuisine de régime bien comprise dans un service hosp tal er bien surveillé permet d'appliquer consciencieusement le régime gras.

L'étude de ces cas nous a perm's de constater que ce n'est pas, comme nous avions pu le supposer au début de nos recherches, par un élément de l'acidose que le régime gras intervenait. Des recherches postérieures à celles-ci et qui ne font pas partie des conclus'ons de ce travail, nous ont permis de supposer que le régime gras permet d'introduire dans l'organisme une substance qui a une action inhibitrice sur les fonctions de la moelle osseuse. Il ne nous a pas été possible, en reprenant dans les dernières années ces recherches déjà

anciennes, de constater si ce facteur d'inhibition, qui agit sur le fonctionnement médullaire et notamment granulocytogène, à l'instar d'un chalone de Schaffer, est amené dans l'organisme par les huiles végétales ou animales. Il nous a paru plus probable, d'après certaines constatations, que cette substance à caractère vitaminique, se trouve incluse ou collée plus particulièrement aux graisses et surtout au beurre. Mais il n'est pas impossible que ce chalone ne soit formé qu'à l'intérieur de l'organisme par la combinaison de certains lipoïdes ou acides gras avec certaines substance sécrétées par le tube digestif comme le fait paraît très probable pour la substance étudiée par Castle et dont l'action, dans l'anémie pernicieuse, donne des résultats des plus intéressants.

Les expériences que nous avons faites pour essayer d'arriver à élucider les rapports entre la muqueuse gingivale si souvent hypertrophiée et régulièrement atteinte dès les débuts de la leucémie, surtout dans la forme aiguë, n'ont montré qu'une chose : c'est que l'extrait de muqueuse gingivale normale fait augmenter les globules blancs aussi bien chez l'individu normal que dans la leucémie et dans les états leucopéniques.

L'introduction de la notion carentielle, à côté ou à la place de la notion infectieuse et endocrinienne, est certainement susceptible de faire avancer nos connaissances sur la leucémie et son traitement.

Le traitement que nous avons préconisé pour la leucémie myéloïde représente pour le moment encore un essai, que seule la vérification *sur une grande échelle et pendant plusieurs années* permettra ou de confirmer ou de rejeter. Il est donc absolument prématuré de vouloir se prononcer à son sujet, notamment de déterminer s'il deviendra un traitement utile et efficace de la leucémie ou s'il ne sera qu'un adjuvant accessoire.

Dans la limite de nos moyens actuels la combinaison de plu-plusieurs traitements dont l'efficacité est reconnue paraît de toute sagesse. Mais dès maintenant il est important de savoir que le régime gras peut s'intercaler dans la série des traitements physiques, chimiques ou biologiques avec l'avantage d'une innocuité absolument complète. L'avenir nous dira si par une application rationnelle, par certaines modifications des substances à ingérer, par l'adjonction de corps chimiques ou d'extraits endocriniens on peut arriver au but définitif, la guérison de la leucémie myéloïde.

* * *

V. TUMEURS DES TISSUS HÉMATOPOIÉTIQUES

Nos travaux concernent les tumeurs des tissus hémolympho-poïétiques, à la notion desquelles nous avons ajouté une nouvelle catégorie de tumeurs, rare en général et inconnue jusque-là en France, les tumeurs du tissu lymphatique évolué dans le sens plasmocytaire. De plus nous avons étudié la pathogénie et les groupements nosologiques des tumeurs sanguines, soit dans des publications séparées soit dans le chapitre correspondant du « Traité du Cancer ».

I. — *Les plasmocytomes*

Les plasmocytes peuvent être considérés comme une variété de lymphocytes histioïdes. Ils apparaissent localement dans certains foyers inflammatoires sous l'influence de sécrétions microbiennes encore mal déterminées et normalement dans les culs-de-sac intestinaux au cours de la digestion des albumines. On ne peut encore leur attribuer aucune fonction réactionnelle bien définie. Dans certains cas, en particulier la gonococcie et la syphilose initiale leur accumulation peut aboutir à la création de véritables plasmocytomes inflammatoires. Dans d'autres cas l'agglomération locale se fait sans cause aparente et constitue alors des tumeurs bénignes du type plasmocytaire. Ces plasmocytomes sont au point de vue macroscopique sensiblement analogues aux lymphocytomes. Ils en diffèrent anatomiquement par la plus grande fréquence des hémorragies et par leur siège ; on les rencontre dans le pharynx, le médiastin, la moelle osseuse et les différents viscères.

La présence des plasmocytes et des plasmocytomes dans la moelle a donné lieu surtout en Amérique, après les observations de Wright, à de nombreuses discussions sur l'origine de ces cellules. Avec le professeur Masson nous avons conclu à la suite de la plupart des auteurs français à l'origine locale, médullaire de ces éléments sanguins. Rien ne s'oppose en effet du point de vue uniciste de l'origine des leucocytes à admettre ce fait et nous y avons apporté des arguments d'ordre embryologique, physiologique et pathologique.

Le plasmocytome est constitué histologiquement par des plasmocytes plus ou moins typiques avec noyaux excentriques unipoaires dont l'aspect étoilé n'est pas toujours très apparent et avec une vacuole protoplasmique centrale.

Le plasmosarcome, la tumeur maligne correspondante est une tumeur rare dont on ne connaît à l'heure actuelle qu'une douzaine d'observations dont la première en France fut publiée en 1920 par le professeur Masson et nous.

Macroscopiquement il diffère peu des lymphosarcomes, si ce n'est par sa localisation plus fréquente dans la moelle. Microscopiquement il est constitué par des plasmocytes souvent très atypiques dans les-

quels on retrouve cependant toujours la vacuole centrale et la métachromasie du protoplasma à la pyronine.

L'étude de ces tumeurs plasmocytaires tant dans leur symptomatologie et évolution clinique que dans leurs caractères anatomiques, nous a permis de les relier aux leucémies plasmocytaires, formes de leucémie tout à fait exceptionnelles dont il n'existe à l'heure actuelle que deux observations incontestables (Gluczinski et Reichenstein, Ghon et Roman) et quelques cas discutables. L'anatomie pathologique de ces leucémies, plus facile à préciser par suite du type spécial des cellules constituantes, permet de trouver des lésions qui forment la transition avec les tumeurs purement locales. C'est ce qui nous a permis, comme on le verra par la suite, de faire entrer les leucémies sans difficulté dans le cadre général des tumeurs sanguines.

II. — *Le sarcome à cellules rondes, ancien sarcome globocellulaire*

(*Sarcomes lymphoblastiques et réticuloendothéliaux*)

Alors que dans le sarcome fusocellulaire l'élément néoplasique est une cellule allongée fusiforme, dans le sarcome globocellulaire l'élément néoplasique est arrondi avec un noyau sphérique plus ou moins volumineux. C'est la raison de l'opposition du sarcome fusocellulaire au sarcome globocellulaire par les classiques.

On peut considérer que le sarcome à cellules rondes est une tumeur conjonctive dont l'élément fondamental a déjà subi une certaine différenciation dans le sens vaso-sanguin. Il naît des éléments hémoendothéliaux lymphoïdes (ganglions, rate, follicules clos), myéloïdes (moelle osseuse) et histioïdes (stroma de parenchymes, tissu réticuloendothélial, tissu conjonctif banal, tissu de granulation) ; il siège de préférence dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, la rate et le thymus.

Souvent très volumineuse la tumeur présente un aspect blanc jaunâtre, une consistance ferme, évolue rapidement et détermine habituellement la mort par complications locales avant d'avoir eu le temps de faire des métastases.

Suivant la prolifération réticulaire ou folliculaire on peut distinguer deux types histologiques. Le premier, plutôt rare, est formé de grosses cellules à noyau un peu clair avec un protoplasme net (lymphoblastes, éléments histioïdes ou histiocytes), avec des formations plasmodiales (cellules géantes) assez nombreuses et de forme polyédrique, ellipsoïde ou même allongée. La tumeur décrite par nous sous le nom de « reticulogranulomatose diffuse maligne » en est un type spécial. Le second, fréquent, est représenté par le lymphosarcome banal et doit par conséquent être rangé dans les lymphocytomes. Il n'y a donc plus lieu de faire au sarcome à cellules rondes une place à part dans le cadre nosologique des cancers.

III. — *Les myélomatoses*

Le myélocytome est une tumeur molle, de teinte blanc verdâtre, souvent hémorragique qui peut siéger au niveau de tous les os ; on le rencontre aussi dans les ganglions, le tissu folliculaire intestinal, la rate et un certain nombre de viscères. Dans son évolution expansive habituelle cette tumeur détruit souvent l'os par ostéïte raréfiante et refoule les tissus voisins. Rarement unique, le myélocytome forme habituellement des tumeurs multiples disséminées dans la moelle osseuse, mais jamais de métastases, ni ganglionnaires, ni viscérales.

Histologiquement on y retrouve des myélocytes bas- et neutrophiles avec protoplasme pauvre en granulations et noyaux plus ou moins clairs, souvent volumineux.

Le myélosarconne présente un aspect macroscopique très semblable au myélocytome avec des hémorragies presque constantes et très souvent des petits points de nécrose ; il infiltre les tissus voisins et donne des métastases ganglionnaires et viscérales. Presque toujours on trouve en même temps une leucémie plus ou moins marquée.

A part la présence de nombreux myélocytes atypiques avec la différence que leur protoplasme est plus abondant et nettement ortho- ou basophile, la structure générale du myélosarcome ne diffère pas de celle du myélocytome.

Certains myélosarcomes, notamment du crâne, présentent une couleur jaune verdâtre prononcée, qui leur a valu le nom de cancer vert ou chlorome. Cette coloration n'a rien de spécifique et peut se retrouver par places dans presque toutes les tumeurs riches en myélocytes. Elle est due, ainsi que nous y avons insisté, soit à la présence de granulations intracellulaires du lipochrome, colorant ne contenant pas de fer, soit à la combinaison de certains sulfates avec le fer de l'hémoglobine. Le chlorome n'est donc pas une tumeur propre.

Nous avons montré que les myélocytomes peuvent siéger comme les lymphocytomes dans toutes les régions de l'organisme. Le terme de myélome appliqué depuis Kahler aux tumeurs primitives de la moelle osseuse est donc inexact parce qu'il comprend à la fois des lymphocytomes, des plasmocytomes et des myélocytomes. Il ne doit être employé, ainsi que nous y avons insisté avec le Professeur Masson, que dans un sens clinique pour désigner des tumeurs médullaires s'accompagnant d'albumosurie, d'anémie progressive, de fièvre et de cachexie.

IV. — *Groupement des sarcomes du tissu hémo-lymphopoïétique*

Les tumeurs du sang sont difficiles à classer en raison de la diversité des opinions émises sur leur origine. Cette difficulté relève de deux causes principales :

La première et la plus importante provient de la diversité d'opinion des auteurs sur l'origine embryologique des éléments figurés

du sang ; les uns admettant pour la cellule de la moelle osseuse et celle du ganglion lymphatique une origine commune, les autres une origine différente à partir de la première différenciation de la cellule conjonctive en cellule hémopoïétique.

Nous avons adopté le premier de ces deux points de vue et montré qu'un trouble pathologique quelconque peut déterminer l'apparition de formes cellulaires intermédiaires ou indifférenciées qui poseront des problèmes d'autant plus difficiles à résoudre que les distinctions morphologiques seront plus rigoureuses. C'est ainsi qu'il en sera pour la présence de lymphocytomes ou plasmocytomes dans la moelle osseuse et de myélocytomes dans les ganglions.

La deuxième question est celle de la place nosographique à donner aux leucémies. L'étude des leucémies aiguës et de certaines septicémies de l'enfance avec réaction leucémique, montre qu'il existe une chaîne continue entre les deux affections placées aux pôles extrêmes de la leucémie : l'infection purpurique à réaction leucémique d'une part, et la lymphosarcomatose à forme leucémique d'autre part.

La théorie tumorale des leucémies étant de plus en plus admise universellement, nous avons proposé avec le Professeur Masson de grouper les tumeurs sanguines en 3 catégories : tumeurs locales non envahissantes ; tumeurs locales envahissantes avec métastases viscérales ; tumeurs généralisées avec métastase sanguine.

Il est intéressant de noter que l'irruption des cellules néoplasiques dans le sang est peu fréquente dans les tumeurs en général, parce que les éléments cellulaires y sont presque immédiatement détruits ; que les éléments des tumeurs d'origine sanguine s'y maintiennent au contraire en raison de leur adaptation physiologique première au milieu sanguin.

Nous avons par conséquent proposé de grouper les tumeurs sanguines comme suit :

Tumeur locale.	*Tumeur envahissante.*	*Irruption sanguine.*
Lymphocytome.	Lymphosarcome.	Leucémie lymphoïde.
Plasmocytome.	Plasmosarcome.	Leucémie plasmoïde.
Myélocytome.	Myélosarcome.	Leucémie myéloïde.
Erythrocytome.		Erythrémie (Vaquez).

V. — *Pathogénie des hématopoïèses pathologiques.*

L'étude de deux cas de tumeurs hémolipomateuses de la région périrénale nous a permis d'apporter à cette question une contribution intéressante.

Il s'agit dans ces deux observations de transformations blastomateuses au niveau de la surrénale chez les malades atteints d'affections anémiantes et cachectisantes. Dans le premier cas où un cancer

primitif du foie en dégénérescence nécrobiotique et une anémie grave avaient dominé la scène clinique la néoformation lipomateuse s'accompagnait d'ectasie des capillaires et de l'apparition d'une myélopoïèse à leur voisinage. Dans le deuxième cas caractérisé cliniquement par une tuberculose pulmonaire avancée compliquée d'une néphrite scléreuse, la néoformation intrasurrénalienne présente presque tous les caractères de la moelle osseuse d'un adulte avec quelques ectasies vasculaires en plus.

De semblables cas ont été publiés en France par le Professeur Letulle, à l'étranger par des auteurs américains, japonais, russes et allemands, qui avaient conclu soit comme le Professeur Letulle à une dysembryoplasie hétérogène, soit au contraire, comme notamment les Japonais, à un développement autochtone de foyers myélopoïétiques dans la région interrénale.

Pour résoudre cette question expérimentalement, Matsuoka essaya de démontrer l'affinité élective du tissu celluloadipeux périrénal au tissu myélogène en transplantant (chez le lapin en 1917) des fragments de moelle osseuse dans cette région et ailleurs. Mais celle-ci ne put s'y greffer et les seules colonies viables se retrouvèrent dans la rate.

Sacerdoti et Fratin furent plus heureux car ils réussirent à provoquer par la ligature des vaisseaux rénaux chez le lapin le développement de tissu osseux et médullaire dans la région périhilaire, expériences qui furent pleinement confirmées par des recherches vérificatrices de Maximow. Il faut admettre que dans ce cas les perturbations circulatoires avaient pu entraîner au niveau du tissu périrénal des phénomènes inflammatoires secondaires. On sait que les transformations régressives du tissu conjonctif, en particulier la métaplasie osseuse, peuvent s'accompagner parfois d'une myélogenèse corrélative et il existe sous ce rapport une observation particulièrement démonstrative du Professeur Masson chez le cheval. On devra donc toujours envisager la possibilité de phénomènes inflammatoires dans l'étiologie des productions myélogènes hétérotopes.

Si nous envisageons à ce point de vue étiologique les cas connus de myélogenèse dans la région interrénale nous pouvons les grouper sous 3 chefs :

1° Foyers myélopoïétiques chez des sujets jeunes (1—2 ans) atteints d'anémie splénique ;

2° Foyers myélopoïétiques chez des adultes atteints de leucémie myéloïde ou de leucémie aiguë ;

3° Foyers myélopoïétiques chez les adultes (parfois des jeunes) atteints de néphrite.

Dans le premier groupe on se trouve en présence de sujets dont l'organogénèse et surtout l'hématopoïèse ne sont pas complètement terminées. Le tissu conjonctif est encore capable de se différencier dans le sens osseux ou adipeux et les sollicitations répétées que les déperditions sanguines ou la défaillance médullaire osseuse créent certainement mais dont la nature exacte peut échapper encore

aiguillent le tissu conjonctif — encore capable d'une adaptation métaplasique très étendue — dans le sens de la transformation myélogène ; nul ne pensera ici à des foyers dysembryoplasiques.

Dans le deuxième groupe on se trouve en présence de sujets dont l'organogénèse est fixée et dont l'hématopoïèse est assignée à des tissus bien différenciés. Une simple sollicitation ne suffira donc pas pour déplacer la myélogenèse et pour la faire naître dans les foyers hétérotopes, il faudra pour cela des excitations plus fortes ainsi que les leucémies peuvent en réaliser. Aussi est-ce sous cette influence que l'on voit apparaître ces nouveaux foyers un peu partout, particulièrement précoces et nombreux cependant dans cette région interrénale dont nous avons vu précédemment l'aptitude première à des transformations de ce type.

Quant au troisième groupe avec néphrites on peut supposer que la lésion rénale a créé ici spontanément les conditions recherchées par Sacerdotti et Fratin dans leurs expériences et ceci suffirait à expliquer les constatations faites, si elles étaient plus fréquentes. Etant donné cependant la rareté des constatations de ce genre en égard au nombre considérable de néphrites qui viennent à l'autopsie tous les jours, il faut supposer que des conditions accessoires et adjuvantes viennent s'ajouter à la condition première de la néphrite. Celles-ci sont probablement : un certain degré d'anémie que l'on retrouvera ou pourra admettre facilement dans toutes les observations de ce groupe (anémie marquée, cancer, tuberculose, diabète avec gangrène) et la présence préalable d'une perturbation tissulaire quelconque telle qu'un lipome dans certains cas.

Quant à ces lipomes, comme le Professeur Letulle, nous pensons que l'on devra les considérer comme des malformations d'origine embryonnaire, d'autant plus qu'ils semblent se localiser avec une prédilection vraiment frappante dans la surrénale droite.

Mais si l'on ne peut pour ces tumeurs lipomateuses si bizarres et à tendance si souvent maligne admettre aucune autre théorie que la dysembryoplasie du Professeur Letulle, nous croyons que la genèse de foyers myéloïdes, que l'apparition de petits amas angiomateux n'est pas simplement une complication passive et contemporaine de la dysembryogenèse. Il s'agit là au contraire de phénomènes actifs, de transformations évolutives du mésenchyme interrénal extra- et intra-lipomateux sous l'influence de certaines causes, dont nous croyons avoir déterminé un petit nombre, sans cependant pouvoir encore élucider leur mécanisme précis.

SEPTIÈME PARTIE

TRAVAUX DIVERS

Les résultats actuels du traitement de la maladie de Basedow par la médication interne. (Thèse de Horowitz, Strasbourg 1933).

Le traitement médical de la maladie de Basedow par les méthodes actuelles. Observation de 30 *cas.* (Réunion neurologique de Strasbourg 1933).

Mélanodermie d'origine sympathique. (Soc. Méd. du Bas-Rhin, janvier 1926.) (En collaboration avec M. P. Bicart.)

Syndrome fruste de stéatonécrose du pancréas avec vomissements incoercibles et asthénie. (Soc. Méd. des Hôp., séance du 25 juillet 1924, p. 1245.) (En collaboration avec M. Pr. Merklen.)

Etude d'un pseudo-kyste inflammatoire du pancréas in « Les pancréatites aiguës » par P. Brocq. (Masson, Paris 1926.)

Résultats d'interventions sur le sympathique dans la sclérodermie. (Réunion dermatologique de Strasbourg, mai 1925.) (En collaboration avec MM. R. Leriche et R. Fontaine.)

Adénome sudoripare. (Bull. de la Soc. Anatom., juin 1922.) (En collaboration avec M. L. Giet.)

Kyste épidermique de la grande lèvre. (Bull. de la Soc. Anatom., juin 1922.) (En collaboration avec MM. P. Brocq et L. Giet.)

Malformation mirokystique du bassinet. (Bull. de la Soc. Anatom., juin 1923.) (En collaboration avec M. A. Ravina.)

Etude d'une méningocèle, in « A propos d'un cas de méningocèle antérieure sacrale » par E. Weber. (Revue Française de Gynécologie et Obstétrique 1921.)

A propos des classifications modernes des néphrites. (Mouvement médical in Presse Médicale, 2 décembre et 16 décembre 1926.)

Le cœur périphérique. (Science Méd. Pratique, février 1928.)

A propos d'un traitement de métrorrhagies par application des rayons X sur un territoire indifférent du corps. (Strasbourg-Médical, 20 août 1924.) (En collaboration avec M. J. Kreis.)

Dilatation idiopathique de l'œsophage avec coudures. (Strasbourg-Médical, 20 février 1926 ; communication Soc. de Médecine du Bas-Rhin, janvier 1926.) (En collaboration avec M. J. J. Bindschedler.)

Médication anaphrodisiaque. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Médication anhydrotique. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Médication astringente. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Médication expectorante. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Pyrothérapie. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Médication vomitive. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Médication sudorifique. (Pratique Médico-Chirurgicale 1931.)

Les Conséquences médicales du fonctionnement de la loi allemande des Assurance sociales. (Bull. de l'Académie de Médecine, octobre 1929, reproduit in Presse Médicale, 13 novembre 1929.)

Les variations des maladies dans leur fréquence et leur aspect. (Presse Médicale 1927, 16 avril) ; *leurs causes* (Presse médicale 1927, 23 avril.)

VII.

TRAVAUX DIVERS

I. PATHOLOGIE ENDOCRINIENNE

1° RÉSULTATS DU TRAITEMENT ACTUEL DE LA MALADIE DE BASEDOW

La maladie de Basedow est une des affections que nous observons assez souvent actuellement dans la consultation de Policlinique. Les formes observées varient notablement entre elles. Si l'on veut bien admettre la distinction qui est devenue courante pour les états basedowiens entre les signes de la série sympathique : tremblement, tachycardie, exophtalmie, labilité vaso-motrice, et les signes de la série thyroïdienne ; augmentation de volume du corps thyroïde, augmentation du métabolisme basal, amaigrissement plus ou moins marqué, — on constate que chaque malade atteint de Basedow présente un mélange de ces signes qui est différent de celui d'un autre malade. Aussi est-il souvent très difficile de faire d'emblée le diagnostic ferme de la maladie de Basedow.

Nous avons décidé, pour pouvoir plus facilement réunir la série de nos malades, et en même temps pour avoir une base de comparaison aussi objective que possible, de prendre ainsi que le proposent M. Labbé et Dautrebande comme signe fondamental l'augmentation du métabolisme basal, quelle que soit l'intensité ou le nombre des signes du type basedowien que le malade ait pu présenter par ailleurs.

Tout malade chez lequel, à 2 examens différents, le métabolisme basal a été trouvé augmenté de plus de 25 %, a été considéré par nous comme basedowien si l'examen de sang permettait d'exclure avec certitude une leucémie, seule affection dont on sache qu'elle est capable de relever notablement le métabolisme basal, et si d'autre part, dans l'examen clinique, l'existence d'une affection fébrile (au-dessus de 37°5) ou tumorale, pouvait être exclue avec certitude.

Nous avons pu ainsi ranger dans la catégorie de Basedow certains malades qui étaient venus nous consulter pour des états d'anxiété avec amaigrissement, pour des tachycardies fugaces, passagères ou constantes, pour des états d'amaigrissement qui ne trouvaient pas d'explication par ailleurs ; enfin pour des insomnies avec boulimie. Par contre, nous avons éliminé de nos observations plusieurs cas de Basedow presque certains, chez lesquels l'augmentation de la température dépassant 37°5 et même 38°, pouvait donner matière à discussion.

Pour ces malades, nous avons essayé différents traitements dans le but d'établir si possible une échelle comparative de l'efficacité de chacun d'entre eux et pour pouvoir ainsi trouver les bases d'un traitement rationnel du Basedow.

Les traitements employés ont été : l'iode sous forme de la solution de Lugol faible (I 0,10 + I K 0,20 + eau distillée 10) ; des médicaments de la série des thyroïdienne, notamment la thyroxine et la diiodothyrosine, les rayons X et l'intervention chirurgicale.

Le Lugol a été utilisé selon les règles fixées dans les dernières années par les auteurs américains et par les travaux de Dautrebande. Nous avons administré aux malades de 1 à 10 gouttes de solution de Lugol, en fractionnant généralement les doses le plus possible, de façon à ne donner que rarement plus de 3 à 4 gouttes du médicament par prise.

Dans deux cas, nous avons donné 30 à 40 gouttes de Lugol par 24 heures, mais l'effet nous a paru plutôt moins favorable que celui des petites doses de Lugol. En procédant de cette façon, on constate, après une dizaine de jours une diminution des troubles subjectifs (sensation de chaleur, d'angoisse, d'agitation intérieure, d'inquiétude). La diminution du métabolisme basal ne se fait pas toujours aussi rapidement, elle n'apparaît souvent qu'après deux à trois semaines et peut alors devenir de plus en plus nette et plus marquée. Dans un cas, le métabolisme basal, de + 65 % au début, était après 15 jours de + 42 % ; après 3 semaines + 37 %, après 3 mois de + 21 %. Dans un autre cas, le M. B. de + 44 % au début, était après 15 jours de + 34 %, après 4 semaines de + 30 %, après 3 mois de + 18 %. Dans les autres cas, traités de la même façon, la diminution du M. B., toujours postérieure à l'atténuation ou à la disparition des symptômes subjectifs, se faisait également d'une façon irrégulièrement progressive et ne descendait pas toujours au-dessous de + 25 %. Dans les cas où, après 4 semaines le M. B. n'avait pas diminué au-dessous de ce chiffre, nous augmentions la dose habituelle de 2 à 3 gouttes par jour jusqu'à 6, 8 et 10 gouttes par jour. Nous avons pu observer, ce faisant, que certains malades répondaient d'une façon très particulière à la médication iodée. Abaissant progressivement leur M. B. avec une dose de 4, 5 ou 6 gouttes par jour, certains d'entre eux avec 8 ou 9 gouttes, présentaient en même temps qu'une recrudescence des troubles subjectifs, une augmentation nouvelle et souvent assez rapide du M. B. Il en résulte que l'application de l'iode aux Basedowiens, dans un but thérapeutique et non de préparation chirurgicale — tel qu'il avait été conçu tout d'abord — exige du médecin beaucoup de doigté et pendant les trois premières semaines, une surveillance très fréquente, parfois même quotidienne, du malade. En général, il est bon de vérifier assez régulièrement le M. B., c'est-à-dire au moins une à deux fois par semaine, mais il est parfaitement inutile de le vérifier quotidiennement, les troubles subjectifs et parfois le poids du malade indiquant assez nettement la courbe évolutive de la dysthyroïdie.

Nous avons utilisé la thyroxine sous forme de solution à injecte sous la peau.

De la solution du commerce de thyroxine à 1 p. 1000 nous avons injecté 1/10 à 6/10 de cc. et nous avons pu obtenir avec des doses de 1/10 à 3/10 par jour (administrée en piqûres de 1/10) des résultats assez voisins de ceux obtenus avec le Lugol. Le M. B. diminuait assez régulièrement d'un quart ou de la moitié dans l'espace de 15 à 20 jours. Cependant, il ne nous a jamais été possible, chez les malades observés, d'obtenir une diminution persistante du M. B. ni d'arriver à une diminution plus marquée qu'environ la moitié du chiffre initial. Ainsi, dans un cas, qui était au début de 38 %, nous sommes arrivés en 8 jours à 29 %, mais nous n'avons pas pu abaisser le M. B. au-dessous de ce chiffre. Dans un autre cas, qui était au début de 33 %, nous sommes arrivés à 25 % en 10 jours, à 22 % après 3 semaines, à 20 % après 2 mois. De plus, la sédation des troubles subjectifs est beaucoup moins nette et les malades n'éprouvent pas avec ce traitement le soulagement qu'ils accusent très souvent quand on leur administre l'iode.

Deux de nos malades, revus trois mois et cinq mois après un traitement à la thyroxine, ont présenté une augmentation de leur M. B. vis-à-vis du chiffre obtenu à la fin du traitement, inférieur cependant au chiffre du début du traitement.

L'application de la thyroxine est beaucoup plus délicate que celle de l'iode. Nous avons vu des malades qui supportaient très bien 2 ou 3/10 de c. c. de la solution à 1 °/₀₀ brusquement présenter des signes d'intolérance au médicament sous forme d'une aggravation brusque de leurs troubles subjectifs et d'une augmentation notable de leur M. B. Aussi avons-nous abandonné, depuis plus d'un an, tous nos essais thérapeutiques avec cette substance.

La *diiodothyrosine* (dith) dérivé de la thyroxine, dont on doit la mise en évidence et l'étude physiologique à Abelin, collaborateur de Asher, de Berne, a été utilisée par nous depuis le début de 1932. Conformément à l'expérience que nous avions acquise avec le Lugol et la thyroxine, nous avons administré la dith. à nos malades par doses fractionnées à raison d'un quart ou d'une demi-tablette de 0 gr. 10. En général, nous nous sommes trouvés bien de prescrire aux malades 2 à 5 fois par jour un quart à une demi-tablette. Par ce mode d'application, nous avons obtenu beaucoup plus souvent de bons résultats qu'en faisant absorber aux malades une ou plusieurs fois par jour des tablettes entières. L'action de la dith. est très voisine et très analogue à celle du Lugol, mais elle nous paraît plus rapide, plus constante et plus prolongée. Les malades éprouvent très rapidement un soulagement de leurs symptômes et parfois même un véritable bien-être après les sensations d'inquiétude dont ils étaient tourmentés auparavant. Le M. B. a toujours été nettement abaissé, parfois très notablement dès la 1re semaine, et continua à baisser assez régulièrement, mais de moins en moins rapidement dans les 4 premières semaines. Une de nos malades, qui avait au début + 40 % d'augmentation, avait dès la fin de la première semaine + 28 % et descendit par la suite à + 23 %, + 18 + et + 15 %. Une autre descendit de + 46 % à + 37 %, + 28 %, + 24 % et + 22 %. Certains de nos malades, revus après 3 mois ou plus, avaient conservé des M. B. très voisins du dernier chiffre enregistré, après 4 semaines, à condition qu'ils aient pris régulièrement leurs médicaments. A signaler d'ailleurs que, dans la plupart des cas, l'amélioration subjective et du M. B. s'est accompagnée d'une augmentation de poids des malades.

Si l'on envisage, dans l'ensemble, les résultats obtenus avec la médication iodée, la thyroxine et la dith., on peut dire que, par ces trois procédés, il est relativement facile d'obtenir une amélioration du Basedow. Cette amélioration est, à notre avis, la plus nette et la plus marquée avec la dith., la moins nette et la moins persistante avec la thyroxine. Les malades, surtout dans une consultation, sont extrêmement difficiles à surveiller et dès qu'ils ont obtenu par le traitement, une sédation des troubles subjectifs dont ils souf-

raient, ils ont une tendance de plus en plus marquée à relâcher la égularité avec laquelle ils absorbent leur médicament. La plupart des malades que nous avons pu observer ont présenté par la suite des récidives, dont ils s'avouaient eux-mêmes responsables ayant délaissé la médication peu de temps après que notre observation fut devenue moins étroite et moins rigoureuse. C'est là, à notre avis, une des plus grosses difficultés pour obtenir des résultats durables ou même définitifs susceptibles de nous permettre un jugement indiscutable sur l'emploi de ces méthodes.

Ce sont ces obstacles d'ordre pratique qui nous ont fait choisir d'autres méthodes, à caractère plus radical, vis-à-vis de malades dont la vie professionnelle, l'état de maladie ou les habitudes d'hygiène nous paraissaient offrir d'emblée des obstacles importants à la poursuite d'un traitement continu du genre de ceux que nous venons d'étudier.

Nous avons fait opérer trois de nos malades. Tous trois atteints d'un Basedow très grave, avec la série complète des signes sympathiques et thyroïdiens et un M. B. de + 52 %, + 46 % et + 44 %. De ces trois malades, l'une âgée de 41 ans (M. B. + 46 %) qui subit une ablation subtotale de son corps thyroïde, fut remarquablement guérie. Elle a présenté 4 semaines après l'opération une diminution rapide puis une disparition complète de tous les symptômes basedowiens, et son M. B. est descendu à + 8 %. Cette femme a présenté une augmentation de poids très considérable puisqu'elle a augmenté de 47 à 82 kg. Nous avons d'ailleurs essayé de la faire maigrir avec de la thyroïdine, de la thyroxine, de l'élithyran, sans aucun autre résultat que celui de provoquer une tachycardie passagère heureusement, mais analogue à celle dont elle avait énormément souffert avant son opération (120 à 160 puls. par minute). La 2e malade, qui avait présenté surtout une tachycardie extrême (plus de 180 puls. par minute) une légère exophtalmie, un goitre moyen et toute la série des symptômes sympathiques, avec un M. B. de + 52 %, a vu diminuer sa tachycardie relativement peu (120 à 140) après une phase post-opératoire d'une quinzaine de jours, qui avait été extrêmement angoissante en raison d'accès répétés de défaillance cardiaque contre lesquels seules les injections intraveineuses d'une préparation digitalique se montrèrent efficaces. Malgré la persistance de sa tachycardie, qui actuellement, après 18 mois, oscille encore toujours entre 100 et 120 puls. par minute, et malgré la persistance d'un M. B. relativement élevé puisqu'il est encore 18 mois après l'extirpation subtotale de la glande thyroïde, de + 43 %, cette femme, âgée de 24 ans, a augmenté de 45 kg. à 69 kg.

L'administration de Lugol et de dith. n'a pas influencé sa tachycardie. Les piqûres d'extrait d'ovaire (hormovarine) paraissent avoir, dans les derniers temps, arrêté la progression de son obésité sans atténuer notablement la tachycardie dont elle souffre toujours.

Le 3e malade, un homme de 39 ans, avec un M. B. de + 44 %, présenta le lendemain de son opération une défaillance cardiaque grave, rapidement et efficacement compensée par la digitaline intraveineuse et se remit en peu de temps de son opération. Ses troubles subjectifs diminuèrent dès la 2e semaine qui suivit l'opération et actuellement il n'éprouve que très peu de malaises. Cependant son M. B. de + 39 % au moment de l'opération, est resté à + 40 % 3 semaines après l'opération, son exophtalmie bien qu'atténuée par une intervention bilatérale sur le sympathique péricarotidien, est encore très notable et son état général ne présente pas un aspect très réjouissant. 6 mois après l'intervention il présentait un M. B. de + 27 % et souffrait toujours de sa tachycardie et de crises cardiaques.

Deux de nos malades ont été traités par des applications de rayons X, tous les deux ont été soumis à un traitement extrêmement modéré par application de doses très faibles (200 R.) répétées 4 à 8 fois dans un intervalle de 2 à 4 semaines. Chez ces deux malades, nous avions choisi la radiothérapie en raison du fait que leur état basedowien était compliqué de troubles cardiaques

indépendants de leur affection thyoridienne. Tous les deux présentaient une aortite de nature non syphilitique, mais très prononcée chez chacun de ces deux malades. Tous les deux étaient des hommes, l'un âgé de 47 ans, l'autre de 51 ans. Chez le premier, le M. B. de + 40 % au début de l'observation, se maintint à peu près au même chiffre (+ 38 %, + 42 %, + 41 %, + 43 %, + 38 %) pendant les trois mois que dura le traitement aux rayons X. Il n'en ressentit ni malaises, ni soulagement et son état général resta identique pendant toute la durée de l'essai de radiothérapie. Chez le second de ces malades, le M. B. de + 37 % au début augmenta dès la 2e séance à 42 %, puis après la 3e à + 45 %. En même temps le pouls de 90 monta à 120, et le malade présenta une modification très remarquable de son état général. A part l'insomnie et une anorexie très marquée, nous vîmes se développer chez cet homme une phase d'excitation psychique à type paranoïaque. Il imputait son anorexie à la mauvaise préparation ou à la mauvaise qualité d'une alimentation dont précédemment il s'était toujours déclaré très satisfait. Il expliquait son insomnie par toutes les tribulations dont il souffrait de la part du personnel infirmier (bruits provoqués, remarques malveillantes, absence de soins, tracasseries de tous ordres). Dix jours après la dernière séance de radiothérapie, tout rentra dans l'ordre ; le malade se calma spontanément : son appétit revint et c'est à peine s'il se souvint encore des accusations qu'il n'avait cessé de porter durant sa phase d'excitation psychique. Le M. B. vérifié à ce moment, a été trouvé à + 39 %.

Les quelques cas que nous avons traités par d'autres moyens que la médication à l'iode ou aux dérivés de thyroïdine, ne nous paraissent pas suffisants pour pouvoir comporter une conclusion valable. Il nous semble, par contre, que dès maintenant nous pouvons envisager un premier résultat d'ensemble pour les cas traités uniquement par les médicaments.

Dans la plupart des cas, on obtient un effet utile qui paraît être le plus marqué avec la dith., le moins marqué avec la thyroxine.

Si l'on essaie d'analyser cet effet dans le détail, c'est-à-dire de contrôler si la médication est plus efficace vis-à-vis des symptômes de la série thyroïdienne ou vis-à-vis de ceux de la série sympathique, il nous paraît plus difficile de trouver une réponse satisfaisante. Notre impression est plutôt que les premiers symptômes à s'atténuer ou même à disparaître sont les signes de la série sympathique. La diminution des tremblements, des sudations, de cette inquiétude intérieure si spéciale, précèdent souvent de longtemps la diminution du M. B. Quant au volume du goitre, il ne paraît pas être notablement influencé par la médication.

Dans deux cas seulement le volume du cou a diminué notablement chez une femme de 28 ans avec un M. B. de + 34 % et un tour de cou de 39 cm. après 3 mois de Lugol à très petites doses, nous avons trouvé un M. B. de + 20 % et un tour de cou de 31 cm. Cette femme se sentait d'ailleurs très bien. Dans un autre cas, avec un M. B. de + 42 % au début et un tour de cou de 46 cm., nous avons constaté, avec la dith. après 4 semaines un tour de cou de 38 cm. et un M. B. de + 29 %. Il nous paraît donc impossible de nous prononcer sur le mode d'action de la médication dans les états basedowiens.

Cette difficulté, autant théorique que pratique, est encore plus grande dans des cas très spéciaux de troubles thyroïdiens qui empruntent au Basedow certains de ces éléments en y ajoutant toutefois d'autres symptômes qui créent des syndromes absolument atypiques. Il nous a été donné d'observer un malade avec un M. B. de + 28 % et une tachycardie assez variable, mais atteignant parfois 120 par minute, qui présentait en même temps un enflement dur de ses extrémités et un faciès lunaire absolument caractéristique du myxœdème. De plus, ce malade avait une absence presque complète de sourcils. Son insta-

bilité, son hypersensibilité à la chaleur, l'apparentaient au Basedow et il existait en plus une légère exophtalmie qui complétait les symptômes basedowoïdes de la série sympathique. Ce malade fut soumis à un traitement à la dith. auquel il répondit par des poussées de tachycardie avec sensation vertigineuse et véritables crises d'angoisse. L'administration de Lugol ne lui fit aucun effet jusqu'à la dose de 8 gouttes par jour ; dès que l'on dépassa 10 gouttes par jour, le malade accusa de suite des symptômes analogues à ceux qu'il ressentit par l'administration de la dith. ; avec 9 gouttes par jour, son état resta stationnaire. Un autre de nos malades dont le M. B. oscillait entre + 25 % et + 40 %, a présenté en plus de son Basedow caractérisé surtout par un léger goitre et l'augmentation de son M. B., mais sans tremblement ni sudation, ni tachycardie, ni exophtalmie, un diabète du type rénal. Sa glycosurie à peu près constante oscillait en général entre 0,3 et 1,5 p. 1.000 ; sa glycémie n'a jamais dépassé 1 gr. 40 p. 1.000 (1 gr. 10 ; 1 gr. 25 ; 1 gr. 15 ; 1 gr. 40 ; 1 gr. 22 ; etc.). Ce malade présentait en plus une particularité absolument inexpliquée, qui consistait en des variations de poids très considérables entre les pesées du soir et du matin. En général, cet homme âgé de 47 ans et qui a toujours eu un sommeil parfait pendant les deux ans de son observation, pesait régulièrement 1.000 à 1.500 gr. de plus le soir que le matin, le volume des urines de la nuit ayant exceptionnellement dépassé 600 à 800 gr. Aucune médication (iode, dith. thyroxine, rayons X) n'a eu d'effet sur l'état de ce malade, qui a pesé au début de notre observation 77 kg. et pèse actuellement, après 2 ans et demi, 51 kg. tout en travaillant régulièrement et d'une façon très active.

2° MÉLANODERNIE D'ORIGINE SYMPATHIQUE

Il s'agit d'un cas de maladie bronzée absolument classique avec hypotension, asthénie, diarrhées, pigmentation des téguments et muqueuses dans lequel l'autopsie montra des lésions tuberculeuses étendues et notamment de gros ganglions caséeux le long de la colonne vertébrale abdominale ayant englobé des deux côtés les trajets nerveux paravertébraux. Les deux surrénales étaient absolument intactes.

3° CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SYNDROMES PANCRÉATIQUES

a) Syndrome fruste de stéatonécrose du pancréas avec vomissements et asthénie.

Le 14 janvier 1924 entre dans notre service une cuisinière israélite de quarante-cinq ans, subanxieuse, les traits tirés, les yeux cernés. Elle répond à nos questions avec quelque hésitation et quelque puérilité.

Renseignements pris, elle a fait plusieurs séjours dans des asiles d'aliénés et à la clinique psychiâtrique de la Faculté. Le diagnostic communiqué par cette dernière porte : imbécillité, épilepsie ancienne. La malade était en outre alcoolique. La mère est du reste morte dans un asile à l'âge de quarante-deux ans, et un de ses frères a succombé dans un autre asile.

La maladie qui amena cette femme à la clinique débuta quatre ou cinq semaines avant son arrivée. Brusquement, un matin, des douleurs sourdes se manifestèrent au niveau de la région épigastrique, sans cause apparente, alimentaire ou autre. En même temps, vomissements qui semblent avoir été simplement bilieux. Ces vomissements se sont répétés tous les jours, et cela soit hors de toute alimentation, soit à propos de la moindre ingestion, même d'ingestion

d'eau. Les douleurs se renouvelèrent aussi, sous leur même forme, spontanément ou sous l'influence d'une nourriture quelconque. Inappétence croissante, céphalée, vertiges, fatigue progressive. Malgré cela, pas d'amaigrissement. La malade était au contraire assez forte ; en outre, fait curieux, du tissu graisseux se condensait au niveau du dos, de la région lombaire et aux quatre membres en masses molles, fournissant à la palpation l'impression d'une consistance semi-fluide très spéciale.

Pour justifier ces vomissements, les recherches qui s'imposaient les premières demeurèrent sans résultat. Pas d'urémie, pas de grossesse, pas de tumeur cérébrale, pas de péritonite. Les antécédents, l'examen génital, l'investigation du système nerveux restaient muets. Le tube digestif ne donnait pas davantage la clef du symptôme. L'examen clinique et chimique de l'estomac était satisfaisant.

Après repas d'épreuve on a retiré 50 c. c. de liquide contenant 1,09 p. 1.000 d'acidité totale, à un taux de 1,02 p. 1.000 d'acidité libre.

Le lavage, pratiqué ensuite, a ramené un liquide renfermant 0,73 p. 1.000 d'acidité totale pour 100 c. c. Si bien que, suivant les calculs, la teneur totale en acide était de 2,75. Ni acide lactique, ni autres acides de fermentation.

La radioscopie a fait voir un estomac de forme normale, avec bonne tonicité et bon péristaltisme; l'évacuation, à début immédiat, durait trois heures. Rien au duodénum et au reste de l'intestin. Transit régulier.

L'étude des selles révélait l'absence de sang (réaction de Meyer); l'examen microscopique ne permettait pas de déceler dans les débris des fragments non digérés ou des gouttelettes graisseuses.

Cependant les vomissements devenaient de plus en plus fréquents et abondants. La patiente ne supportait absolument plus aucun aliment : ni solide, ni liquide, ni chaud, ni froid. De temps en temps, elle réclamait un peu d'eau, qu'elle buvait par gorgées pour la rejeter aussitôt. En outre, elle présentait à tous moments une régurgitation de liquide bilieux plus ou moins trouble. Son état empira rapidement et, sans maigrir, elle allait en s'affaiblissant progressivement.

Elle tomba bientôt dans une semi-conscience et une torpeur dont ne la tirait aucune excitation périphérique, ce qui ne l'empêchait pas d'avoir par moments des mouvements désordonnés d'agitation diffuse.

On n'observait pas de lésion nouvelle. Les réflexes persistaient intacts et il n'y avait pas de Babinski. L'examen chimique du sang ne montrait d'augmentation ni de l'urée, ni du glucose. Dans les urines on ne trouvait qu'un peu d'albumine ; pas de sucre, mais des traces, puis la présence nette d'acétone par intervalles. Ultérieurement, on y décela de l'urobilinogène et de l'urobiline en quantité notable. L'examen hématologique donnait 4.550.000 globules rouges et 3.880 globules blancs. Le liquide céphalo-rachidien n'offrait pas de particularités. La tension artérielle était de 160-90. La température, à peu pıès normale, oscillait entre 37°2 et 37°6. Pouls entre 70 et 80 environ. Les vomissements continuaient toujours.

Le 25 janvier, apparaît un phénomène nouveau et important, du subictère, coïncidant, semble-t-il, avec une agitation assez marquée et de préférence nocturne. Le foie est légèrement douloureux, mais dépasse à peine le rebord costal. Douleur très vive à la pression de toute la région épigastrique supérieure. La rate n'est ni palpable, ni percutable. Rien de spécial aux poumons. Les bruits du cœur sont un peu sourds. La tension a baissé à 110-65. La température est descendue au-dessous de 37°, pour se maintenir aux environs de 36°5 matin et soirjusqu'à la fin. Le pouls demeure et demeurera sans variations.

Le 27 janvier, persistance de l'ictère, de l'acétonurie et de l'urobilinurie, malgré des injections sous-cutanées de sérum glucosé adrénaliné (300 c. c. à 300 p. 1.000 deux fois par vingt-quatre heures). Malgré la torpeur, on obtient quelques mots. Il apparaît ainsi que la malade accuse des vertiges. Mais, surtout, note-t-on une douleur abdominale en barre qui l'empêche de passer de la position allongée à la position assise. A certains intervalles, les extrémités deviennent pâles et cyanotiques ; il semble, d'après quelques dires de la patiente, qu'elle ne sente pas alors ses mains et ses pieds.

La malade est prise en outre de crises épileptiques, de type tonique, de dix minutes de durée environ. Pâle et défaite, elle se renverse en arrière, en une attitude très analogue à celle de la contracture tétanique. Elle serre violemment les poings et respire en grandes inspirations du genre Kussmaul. Son pouls est filant et les bruits du cœur très assourdis. Elle sort spontanément de cet état sans phase clonique nette, désorientée et réclamant à grands cris de l'eau que d'ailleurs elle ne garde pas. De plus, il y a lieu de signaler des attitudes catatoniques ; ou bien la malade les adopte d'elle-même, ou bien elle laisse passivement mettre ses membres dans une série de positions successives. Pas de nystagmus ; réflexes normaux aux membres ; réflexes cornéens conservés, mais absence de réaction au pincement.

Le 4 févier, les crises s'espacent. L'ictère s'éclaircit sans disparaître. Les autres symptômes ne varient pas, les vomissements notamment ; la malade vomit dès qu'on essaie de la faire boire ; et elle vomit plus souvent encore sans sollicitation.

Elle se cachectise rapidement. Malgré cela les coussinets adipeux si spéciaux dont nous avons parlé n'ont pas diminué de volume.

Mort le 5 février dans la nuit.

L'autopsie a été pratiquée immédiatement après la mort. On en lira le protocole plus loin.

Vomissements incoercibles et asthénie dominaient la situation morbide et devaient orienter nos réflexions.

Pour expliquer les vomissements, sans conteste s'éliminait la grossesse ; sans conteste l'urémie digestive, qui ne va guère sans azotémie. Aucun symptôme qui suscitât l'hypothèse soit d'une variété de péritonite, soit d'hypertension intracranienne, soit de tabès. Le cercle se restreignait autour des vomissements d'origine digestive ; estomac et intestin se mettaient aisément hors de cause, faute de raisons déterminantes, et l'attention se concentrait par là même autour du foie.

A vrai dire, au début rien ne permit d'incriminer cet organe avec certitude : volume normal, comme la rate ; absence de signes d'hypertension portale. Mais bientôt se décela dans l'urine un peu d'acétone, et peu après de l'urobiline. Puis apparut du subictère, tandis qu'en contournant les fausses côtes les doigts éveillaient quelque douleur à la pression de la glande et de la région cholédocienne. Les accidents hépatiques n'ont jamais été plus accentués.

Convenait-il donc de porter tout simplement le diagnostic d'insuffisance hépatique avec vomissements incoercibles? Contre cette idée plaidait l'allure de l'autre grand symptôme, de l'asthénie La fatigue enlevait à la malade la faculté de répondre à des questions qui ne fussent pas tout élémentaires ; sa débilité psychique n'empêchait pas que se perçut la torpeur cérébrale contemporaine de l'affaiblissement physique. Asthéniques, certes, les hépatiques le sont ; ou plutôt ils le deviennent avec l'évolution du mal. L'affection de notre patiente nous paraissait trop récente pour déjà justifier son asthénie profonde. Cette asthénie progressait chaque jour, sous nos yeux, avec une rapidité telle qu'il eût fallu, pour en rendre le foie seul responsable, un processus aigu et parallèle de la glande dont rien ne vérifiait l'existence. De plus, l'asthénie et la torpeur différaient de l'affaiblissement si particulier de l'hépatique ; en baissant, ce dernier tombe dans une somnolence, à la longue continue, dont le

tirent cependant les sollicitations extérieures ; il en arrive au coma vigil décrit par les anciens cliniciens. Enfin, les secousses cliniques observées dans les derniers temps ne cadraient pas avec le tableau habituel de l'insuffisance du foie à sa phase terminale.

Ces raisons sont-elles suffisantes pour expliquer qu'avant de conclure en faveur du foie nous ayons été retenus par une de ces impressions cliniques auxquelles on résiste mal, quoique souvent on les analyse plus mal encore? En tout cas un incident, survenu à la fin de la maladie seulement, peu d'heures avant la mort, nous fut d'un réel secours. Voulait-on à ce moment soulever la malade pour la faire passer du décubitus à la position assise, elle éprouvait à l'épigastre une *douleur en barre* si forte qu'on devait y renoncer.

Or, ce symptôme ne s'observe qu'en cas de pancréas lésé. Grâce à lui, nous avons pu incriminer ce dernier viscère, mais trop tardivement pour entamer des recherches justificatives ; il nous a de toutes façons permis de présumer que l'autopsie ne nous montrerait pas un pancréas intact. Divers auteurs décrivent les douleurs pancréatiques sans signaler cette variété en barre. D'autres la détaillent, mais ne la mentionnent pas nommément. Carnot, par contre, écit que « souvent les douleurs se révèlent sous forme d'un barre » ; il n'indique pas leurs rapports avec les changements de position.

La notion de lésion du pancréas s'accordait au mieux avec celle d'asthénie. Les maladies de ce viscère comptent parmi celles qui annihilent au plus vite l'individu.

Cependant manquait tout amaigrissement ; rien qui fit songer à ces fontes pancréatiques rapides dont tant de faits rapportent des exemples. Notre femme était plutôt obèse ; elle le demeura jusqu'à la fin. Son obésité se montrait même assez spéciale ; à l'exagération générale de la masse du corps s'adjoignait l'existence de paquets adipeux, mous, de consistance semi-fluide, épars çà et là. Avons-nous eu tort de nous demander s'il existait un rapport entre ces masses et une déficience du pancréas évoluant depuis un certain temps à bas bruit? L'hypothèse est permise au passage. De son côté l'examen des pièces d'autopsie devait nous faire voir une forte masse de graisse péripancréatique avec infiltration adipeuse intrapancréatique.

En résumé, troubles hépatiques avec asthénie disproportionnée à l'atteinte du foie, mais justifiée par une atteinte pancréatique concomitante.

Frappés simultanément, foie et pancréas conduisaient à évoquer la lithiase biliaire, tout en réservant sa part, dans l'altération du foie, à l'alcoolisme dont nous savions la malade entachée ; à l'autopsie la vésicule contenait en effet de nombreux calculs. De là à incriminer une pancréatite avec stéatonécrose il n'y avait qu'un pas, que nous avons naturellement franchi.

L'autopsie devait nous montrer la réalité de la stéatonécrose. Nous en avons étudié les lésions avec le concours de M. Ch. Oberling.

Voilà donc un fait anatomo-clinique de stéatonécrose à symptomatologie fruste et à évolution traînante.

Nous sommes arrivés à la dépister par un symptôme épisodique, une douleur en barre sous l'effet d'un changement de position. Du coup s'éclairait la séméiologie de l'asthénie, qui se rattachait à un déficit du pancréas. Du coup se justifiait aussi la coexistence du syndrome hépatique par lequel nous avions été logiquement conduits à commencer l'étude de la malade.

b) *Pseudo-kyste inflammatoire du pancréas*

Description de la constitution d'un pseudo-kyste par sclérose secondaire à une poussée inflammatoire accompagnée de stéatonécrose. Considérations sur les poussées minimes et transitoires de stéatonécrose parcellaire au cours de pancréatites diverses.

4° TRAITEMENT DE LA SCLÉRODERMIE PAR INTERVENTION SUR LE SYMPATHIQUE

Chez une femme de 55 ans, souffrant depuis 1911 de sclérodermie typique des deux mains et de la face, tout travail fin était devenu impossible en raison de l'impossibilité de la flexion des deux dernières phalanges de tous les doigts.

Une première amélioration fut obtenue chez cette femme par une double sympathectomie périartérielle. Ce résultat a été encore amélioré par des interventions portant sur la chaîne cervicale elle-même et consistant en ramicotomie à gauche et résection du ganglion supérieur exécutée à droite.

La malade a pu arriver à une flexion complète des doigts et ferme facilement ses deux mains. Elle a pu reprendre des travaux de couture qu'elle avait dû interrompre depuis plusieurs années. La peau était nettement devenue moins dure et moins épaissie qu'auparavant. L'amélioration subjective, surtout au niveau de la face, paraissait, d'après les dires de la malade, plus marquée au niveau de la partie droite de la face qu'au niveau de la partie gauche et c'est surtout sur les phénomènes de sclérodermie de la face que les interventions secondaires ont eu une influence extrêmement utile.

II. ÉTUDES ANATOMOPATHOLOGIQUES

a) ADÉNOME SUDORIPARE

Description d'une forme assez rare de prolifération bénigne d'une glande sudoripare, d'autant plus intéressante que ce type de tumeur n'est pas reconnu par plusieurs anatomopathologistes importants.

b) KYSTE ÉPIDERMIQUE DE LA GRANDE LÈVRE

Lésion banale, qui n'a qu'un intérêt de curiosité anatomopathologique.

c) ÉTUDE D'UNE MÉNINGOCÈLE

Méningocèle totale ayant été diagnostiquée et opérée à l'occasion d'une dystocie. Description histocytologique avec étude des feuillets participant à cette malformation.

d) MALFORMATION MICROKYSTIQUE DU BASSINET

Il s'agit d'un rein dont le bassinet et les parties inférieures des cônes médullaires sont transformés en une tumeur polykystique où l'examen histologique montre un revêtement épithélial parfait. Nous avons considéré cette tumeur bizarre et rarement observée comme une malformation congénitale ayant entraîné des phénomènes inflammatoires secondaires. Cliniquement aucun symptôme ne signalait la présence de cette anomalie.

III. OBSERVATIONS ET PUBLICATIONS DIVERSES

a) A PROPOS DES CLASSIFICATIONS MODERNES DES NÉPHRITES

Travail de revue générale et de critique qui fit connaître en France l'ensemble des recherches de Volhard et Fahr, leur nouveau système de classification des néphrites et ses bases anatomocliniques et physiopathologiques et en montra de suite les points faibles et les objections, dont certaines aboutir au remaniement par Volhard de ses conceptions premières.

b) LE CŒUR PÉRIPHÉRIQUE

Etude des travaux de Th. Lewis et de Krogh sur la physiologie et physiopathologie des capillaires de la peau et des tissus, sur l'intervention des capillaires dans la régulation du travail normal du cœur et dans la réalisation de certains troubles circulatoires (œdèmes, stase, pâleur).

c) TRAITEMENT DE MÉTRORRHAGIES PAR APPLICATION DE RAYONS X SUR UN TERRITOIRE INDIFFÉRENT DU CORPS

Nous avons essayé d'obtenir un effet radioactif dans quelques cas de métrorrhagies, dont nous disposions au service gynécologique de M. le professeur Schickelé, en applicant 10 R, soit sur la face externe de la cuisse, soit sur la paume de la main, soit sur le creux poplité, en protégeant le reste du corps par des nappes de plomb et laissant libre un champ à irradier de 10 cm. Voilà le résultat.

1º Mlle Sch. Elise, 23 ans. Annexite chronique bilatérale. Saigne depuis dix jours d'une façon continue, sang liquide.

28/6 : Irradiation de la cuisse 10 R. Légère diminution des pertes vers le soir.

29/6 : Augmentation des pertes.

1/7 : Cesse de saigner.

5/7 : N'a plus saigné malgré application de chaleur depuis le 1/7.

2º Madame D., 25 ans. Rétroflexion fixée et périannexite droite. Quatre avortements successifs. Wa : négatif. Saigne très irrégulièrement et abondamment. En raison des avortements répétés et des hémorragies on décide l'intervention chirurgicale.

Admission le 20/5, doit être opérée, mais saigne.

28/5 : Irradiation de la cuisse, 10 R, cesse de saigner le même jour.

25/5 : N'a plus saigné. Douleurs en forme de crampes dans le bas-ventre irradiant vers les deux lombes. Se lève, circule sans saigner.

27/5 : Prend un bain la veille de l'opération, sans saigner.

28/5 : Opération.

3º Mlle R..., 21 ans. Tumeur annexielle bilatérale récédivante. Rétroversion fixée.

Saigne depuis le 9/5 abondamment avec la même intensité.

19/5 : Admission.

22/5 : Irradiation de la cuisse 10 R.

23/5 : Diminution des pertes.

24/5 : Cesse de saigner.

28/5 : Application du pelvitherme.

5/6 : Quitte le service sans avoir recommencé à saigner.

4º Mlle N..., 18 ans. Métrorrhagies fonctionnelles. Admission le 22/3.

Jeune fille obèse, teint fade, très pâle. Saigne depuis l'âge de 13 ans irrégulièrement, les pertes se prolongeant de 8 jours jusqu'à 3 semaines abondantes. Aucune diathèse hémorragique décelable.

Ex. gyn. : Hymen intact, perméable. Col petit, fermé; utérus en antéversion, volume normal, annexes sans particularités.

Saigne depuis le 11/3.

28/3 : Irradiation de la cuisse 10 R.

Pertes diminuent.

1/4 : 2e irradiation. Arrêt des pertes, après avoir saigné 20 jours.

Les prochaines époques viennent à terme le 12/4, pertes pendant 10 jours, sans traitement. Quitte le service avec une prescription de sulf. d'atropine et de gouttes d'ergotine à prendre journellement.

Au mois de mai les époques viennent à terme le 13/5 durant pour la première fois 3 jours. Au mois de juin les époques retardent de 8 jours durant également 3 jours.

Echecs.

5º Mme N... Restes d'avortement après expulsion à domicile à la suite d'une tentative criminelle. Développement d'une tumeur annexielle puerpérale en raison de laquelle on ne fait pas le curettage.

Saigne du 2/4 au 19/6.

Pas de succès avec l'irradiation de la cuisse. On arrête définitivement les pertes sanguines par le choc anaphylactique.

6º Mme B. On diagnostique une annexité bilatérale ; pas de succès par irradiation répétée de la paume de la main. L'annexité se révèle comme avortement tubaire en évolution. Opération.

7º Mlle Sch. Appendicite chronique avec retentissement sur les annexes et provoquant des ménorrhagies. Pas de succès par l'irradiation répétée de la cuisse et du creux poplité, sauf diminution passagère des pertes immédiatement après la radiation.

Malgré le petit nombre de nos expériences on voit qu'on peut obtenir une hémostase immédiate dans des cas de metrorrhagies d'ordre divers par l'irradiation d'un territoire indifférent du corps. Ce mode d'application est d'autant plus intéressant qu'il peut être employé dans des cas inflammatoires, vis-à-vis desquels nous ne disposons d'aucuns moyens, pour mettre fin à ces metrorrhagies traînantes et gênant beaucoup la thérapie habituelle à la chaleur tant que la patiente saigne.

Nous pensons que la coagulabilité sanguine n'est pas le facteur curatif dans cette hémostase radiogénetique et nous ne formulerons nos réserves que pour l'hémostase utérine que nous avons étudiée jusqu'à présent.

Il nous a frappé que certaines malades ont accusé spontanément des douleurs dans le bas-ventre, localisées au niveau de l'utérus irradiant vers les lombes après l'irradiation, soit au moment de la diminution, soit au moment de la cessation de l'hémorragie.

Nous interprétons ces douleurs comme résultat des contractions utérines qui, en cas de processus inflammatoire deviennent perceptibles et plus sensibles par le tiraillement sur les annexes. Une femme nous a signalé immédiatement après l'irradiation qu'elle est habituée à ressentir ces douleurs lorsque son hémorragie cesse ; elle était donc certaine à ce moment de l'effet hémostatique des rayons X et elle n'a, en effet, plus saigné par la suite.

N'oublions pas que le meilleur hémostatique physiologique pour l'utérus est sa propre contraction, qui n'est naturellement pas toujours perceptible. Nous croyons donc que l'effet radioactif porte sur les contractions utérines ou vasoconstrictions locales par voie sympathique.

d) DILATATION IDIOPATHIQUE DE L'ŒSOPHAGE AVEC COUDURE

Il s'agit d'une femme d'une cinquantaine d'années qui présente depuis l'âge de 19 ans des vomissements très fréquents, qui suivent presque toujours immédiatement les repas mais ne s'accompagnent pas de dénutrition. Cette malade est atteinte depuis l'âge de 2 ans de paralysie infantile avec atrophie de la jambe droite et du deltoïde et déformation importante du thorax (tassement du tronc par scoliose). Elle fut observée pendant longtemps dans différents services où elle fut traitée pour les affections les plus diverses sans que l'on soit parvenu à un diagnostic précis. Cependant l'examen des vomissements entremêlés de nombreuses mucosités filantes, leur caractère de régurgitation sans effort nous firent penser à une affection de l'œsophage. Le tubage avait montré un arrêt juste au-dessus du cardia avec rejet de mucosités et aliments le long du tube. La radiographie démontra l'existence d'une coudure rectangulaire de l'œsophage au-dessus du diaphragme avec légère dilatation en amont et rétrécissement en aval. Le bol alimentaire après un court arrêt au niveau de la coudure passe sans difficulté dans l'estomac.

IV. MÉDECINE SOCIALE

1° LES VARIATIONS DES MALADIES

LEUR FRÉQUENCE ET LEUR ASPECT

Il est peu de médecins qui, au cours de leur carrière professionnelle, n'aient été frappés par les transformations des maladies. Des affections qui peuplaient les hôpitaux dans leur jeunesse médicale et faisaient alors l'objet de nombreuses études et discussions se sont modifiées, ont même disparu. D'autres, rares à cette époque ou presque inconnues, se sont multipliées et diversifiées au point de représenter une proportion importante de leur clientèle actuelle hospitalière ou privée. La guerre, avec ces conditions spéciales, avec le mélange des races, avec les modes nouveaux d'extermination et de traumatisme, a réalisé pour les jeunes étudiants ou internes d'avant-guerre ce que la lente évolution avait fait pour les anciens. Beaucoup de médecins se rendent compte des modifications qu'a subies la nosologie, certains l'ont noté en passant ou y ont même insisté largement. Mais de la plupart des publications françaises y ayant trait ne se dégage qu'une impression plus ou moins confuse et plus ou moins restreinte, étayée à peine par des chiffres bien modestes et réduits.

Ce sont les résultats de toutes ces recherches que nous développerons ici, montrant, dans un premier article, les variations des maladies dans leur aspect et leur fréquence, dans un second les causes qui ont été invoquées pour expliquer ces mutations de la nosologie générale.

Même en envisageant les maladies les plus fréquentes et les plus courantes de la nosologie actuelle, on constate bientôt que la plupart d'entre elles ont modifié leurs caractères par comparaison avec les descriptions encore actuellement « classiques », certaines n'apparaissant que sous l'aspect de syndromes, encore très rares il y a une cinquantaine d'années.

Le rhumatisme articulaire aigu, est devenu beaucoup moins intense et plus rare dans ses localisations articulaires. Sans être devenu moins fréquent, en général, puisqu'au contraire il revêt parfois un caractère de véritable épidémie, ses attaques sont moins aiguës, moins franches. On ne rencontre plus si souvent les multiples jointures tuméfiées et violemment douloureuses ; les sudations profuses, causes fréquentes de petites éruptions miliaires, sont devenues très rares. Les complications pulmonaires, qui atteignaient en 1896, d'après une description de Latham, plus d'un tiers des malades, s'observent dans une proportion bien moindre du total des cas. Il est certain que le traitement salicylé précoce, en écourtant la maladie, en atténuant ses caractères pyrétiques

a diminué et le nombre des localisations et celui des complications. Par contre, l'atteinte cardiaque prédomine de plus en plus dans le syndrome clinique du rhumatisme articulaire aigu. Pour certains auteurs, cet organe devient le point de fixation et d'élection sinon l'unique de l'agent morbifique et les localisations articulaires, sont même discutées quant à leur nature rhumatismale.

Les modifications cliniques, la fréquence des formes frustes, vagues, non schématiques a rendu de plus en plus difficile le diagnostic différentiel entre le rhumatisme articulaire aigu et la goutte. Bezançon et ses élèves ont eu le mérite d'insister sur les formes atypiques de ces deux affections. D'autres sur l'extraordinaire diminution de fréquence des aspects classiques de la goutte avec ses tophus et ses accès, dont la description vécue de Sydenham reste un modèle inégalable. Il faut même constater la diminution de fréquence de la goutte en général, notamment en Angleterre (Rolleston) et que nous avons également pu constater en Alsace. Vouloir invoquer, dans ces pays traditionnels de la bonne chère ; la tempérance de nos contemporains vis-à-vis de ce régime abusif de leurs aînés serait une explication aussi mal fondée qu'erronée !

La pneumonie a considérablement modifié ses caractères dans les derniers décennaires. Rolleston, qui a consacré aux variations de la morbidité des pages excellentes, fait dater cette transformation de l'époque de la réapparition de l'influenza en 1889. Les formes broncho-pneumoniques sont au moins aussi fréquentes que les formes lobaires franches. Si le diagnostic de celles-ci est encore porté si fréquemment à l'hôpital, bien souvent malgré les caractères non congruents de la température, du pouls, de tout l'ensemble clinique, c'est qu'on se base encore sur des signes stéthacoustiques ou des percussions dont de minutieuses études récentes ont montré tous les caractères de précarité et de fragilité.

Pour notre part, il nous a été donné de retrouver à l'autopsie tout au plus 3 à 5 cas de pneumonie par an, de 1918 à 1921, c'est-à-dire pour un matériel d'au moins 1.500 autopsies annuelles à l'Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg (professeur Masson) qui centralisait tous les décès de l'hôpital civil. Le Prof. Roussy a insisté, avec ses élèves Leroux et Peyre, sur la disposition anatomique et les caractères bactériologiques de la pneumonie des vieillards qui est toujours une broncho-pneumonie à disposition uniforme, comme les infarctus. Il est malaisé d'opposer à ces faits la soi-disant curabilité toute particulière de la pneumonie franche aiguë, car rien n'expliquerait alors pourquoi, dans les dernières décades du XIXe siècle, les autopsies de ce genre aient précisément été bien plus fréquentes, le traitement de cette affection n'ayant guère progressé depuis. Cela ne prouve qu'une chose, c'est qu'il existe différentes formes de la pneumococcie. Celles-ci dues aux types I, II, III ou IV, diffèrent dans leur virulence et peut-être dans leur aspect anatomique, bien que ce dernier point ne soit pas nettement établi. Tout ce que l'on sait, c'est que les infections par le type III, broncho-pneumonique ou autre, sont de beaucoup les plus graves et qu'elles semblent être devenues plus fréquentes dans certaines régions.

22

Il est banal de dire que la syphilis a modifié ses caractères cliniques et qu'elle ne présente nullement dans nos régions le même aspect que dans les races qui ont été atteintes plus récemment. Probablement, la disparition des formes classiques de syphilis osseuse et cutanée est-elle moins à attribuer à l'acquisition d'une immunité relative — démentie par la fréquence des formes viscérales et nerveuses — qu'à un traitement tout différent basé sur un diagnostic plus précoce. Finger notamment a montré que les tendances thérapeutiques actuelles ne permettaient plus aux téguments de jouer leur rôle de fixation et protection qu'ils montreraient dans les cas traités différemment.

L'appendicite est encore une affection qui est devenue plus fréquente à notre époque, toujours depuis 1889, d'après Rolleston. Cette maladie n'était cependant pas une inconnue avant cette date. On ne peut pas dire que cette maladie ait échappé à la sagacité de nos anciens et que l'on doive sa découverte à des successeurs plus subtils. Si effectivement elle avait été aussi fréquente avant l'ère opératoire que maintenant, on devrait trouver mention alors d'une forte mortalité par péritonite aiguë. En se rapportant aux documents de l'époque, on n'en dégage pas l'impression d'une particulière fréquence de cette cause de mort. Les causes, surtout d'ordre alimentaire, invoquées pour expliquer le fait, ne nous occuperont pas ici ; mentionnons simplement, d'après Rolleston, la coïncidence de cette extension de l'appendicite avec le retour de l'influenza-grippe qui à cette époque prit très souvent un type purement intestinal et a peut-être exalté les germes producteurs de l'inflammations appendiculaire. Les Anglais ont noté encore, dans le domaine chirurgical, une diminution aussi marquée que générale des calculs urinaires notamment dans les comtés de l'Est.

Dans le domaine des maladies du foie, il convient de signaler la diminution, sinon la disparition, de la cirrhose biliaire hypertrophique ou maladie de Hanot. Durant notre séjour à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine qui réunissait une collection unique de maladies aiguës ou chroniques du foie, de 1921 à 1923, nousn'avons pu en observer un seul cas. A plusieurs reprises, notre maître, le professeur Chauffard, reconnut ce fait curieux et il y insista dans ses leçons sur la cirrhose du foie. Pareille remarque nous fut faite dans des communications orales par Fiessinger et par Pagniez et il est probable que d'autres auteurs, sans les publier, ont dû faire des constatations analogues. On est frappé, si l'on parcourt la littérature médicale d'après-guerre, de n'y trouver que très rarement mention de cette maladie.

L'influence de certaines industries dans la production et l'accroissement de maladies, comme la silicose et chalicose (cimentiers), l'anémie grave (industrie du benzol), l'ictère (tétrachloréthane, trinitrotoluène) et même le cancer (ramoneurs, fileurs, ouvriers de la paraffine), devient d'autant plus nette que certaines de ces industries sont encore en plein développement.

Les maladies du sang méritent au point de vue qui nous intéresse une mention toute spéciale, parce que dans ce domaine de la pathologie on observe actuellement les variations les plus curieuses et les plus difficiles à interpréter.

En novembre 1924, Noël Fiessinger, à l'occasion de la discussion des souffles jugulaires, constatait que la chlorose vraie devient de plus en plus rare aujourd'hui et qu'à la consultation de l'hôpital Saint-Antoine on restait parfois plusieurs mois sans voir un seul cas typique. Dans la séance suivante de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, Rist, à son tour, insistait sur la disparition de la chlorose et Chauffard, Achard et Hallé confirmaient ses dires et ceux de Fiessinger. Rist, d'ailleurs, n'avait pas manqué d'ajouter que pareille observation avait été faite également à l'étranger, en citant quelques-uns des auteurs les plus marquants.

Effectivement la diminution absolument générale de la chlorose ne pouvait pas échapper aux médecins, puisqu'elle était tellement accusée que la plupart des cliniciens à la recherche de cas typiques à montrer à leurs élèves se trouvaient pris au dépourvu et dans l'impossibilité d'en trouver (Curschmann). En 1851, Magnus Huss avait jeté l'alarme au Congrès des biologistes et naturalistes scandinaves à Stockholm devant l'énorme et rapide augmentation de la chlorose non seulement dans les villes, mais même dans les cantons ruraux les plus éloignés, dans les 20 à 30 dernières années. En 1921, Schaumann (Finlande), au Xe Congrès Nordisk de médecine interne, constatait à l'aide d'un admirable matériel de statistique et de déductions historiques aussi rigoureuses qu'étendues que la chorose depuis la fin du XIXe siècle était en rapide et constante diminution et sa conférence trouvait la pleine confirmation de Madsen et de Talquist. Depuis, les constatations analogues n'ont pas tardé et on les trouve sous la plume de la plupart des hématologistes.

Vers la même époque, la chlorose devait presque brusquement disparaître, tandis qu'augmentaient les cas d'anémie pernicieuse.

Aubertin remarque également dans son article sur les anémies, une augmentation de l'anémie pernicieuse en regard d'une diminution de la chlorose. On assiste depuis une vingtaine d'années à une véritable avalanche de travaux sur les anémies graves et en particulier sur l'anémie pernicieuse auxquels correspond, comme le fait remarquer très justement Aubertin, une diminution de ceux sur la chlorose. La fréquence des recherches étiologiques dans le domaine de l'anémie pernicieuse est bien moins à considérer comme la cause que comme la conséquence de l'énorme augmentation des cas d'anémie pernicieuse dans nos régions. Celle-ci est si importante, qu'il serait impossible de l'expliquer d'une façon satisfaisante par les progrès des techniques hématologiques. Dans une thèse faite en 1926, Mlle Binwanger, élève du professeur Curschmann, a établi la courbe des anémies pernicieuses à Rostock de 1900 à 1925. On y constate un accroissement prodigieux dans les toutes dernières années. Ce fait est d'autant plus remarquable que la Clinique médicale de

Rostock était de 1900 à 1921 sous la direction de Martius, auteur qui s'est toujours spécialement occupé de l'anémie pernicieuse, notamment dans ses rapports avec l'achylie, et qui avait concentré dans son service tous les cas de la région, susceptibles de rentrer dans le cadre de cette affection.

Ces maladies du globule rouge ne sont pas les seules affections du sang qui aient montré des variations importantes dans les dernières années. En parcourant la littérature des dernières années, on est bientôt frappé de l'augmentation des publications de leucémies aiguës ou de syndromes analogues. Encore très rares au début de ce siècle, les observations de syndrome aleucémiques ou subleucémiques, celles notamment de leucémies à myéloblastes, à plasmazellen, à monocytes s'accumulent de plus en plus. Tandis que la fréquence des leucémies chroniques ne varie pas ou ne présente qu'une légère augmentation qui est à mettre en rapport avec la diffusion des techniques hématologiques, les formes aiguës montrent une recrudescence très marquée. En colligeant les cas de la Clinique médicale A à Strasbourg, nous avons également pu constater, en comparant les années de 1900 à 1905, et de 1920 à 1925, que si à chacune des deux périodes on relève environ 4 à 6 leucémiques chroniques, pour 1.000 malades, on note par contre dans la première, 1 à 2 cas de leucémie aiguë par an, dans la deuxième, 5 à 6 cas de leucémie aiguë ou atypique.

Il y a donc une modification importante qui s'est produite dans la fréquence apparente ou réelle des maladies du globule blanc depuis le début du siècle. Nous croyons devoir l'attribuer presque uniquement au développement et à la diffusion des techniques hématologiques.

Les variations des maladies infectieuses dans les derniers décennaires sont également très intéressantes.

La scarlatine, d'abord très béninge il y a une centaine d'années, est devenue extrêmement grave il y a cinquante ans, tandis qu'à présent elle revêt de nouveau, à de rares exceptions près, un caractère plutôt bénin, sans d'ailleurs diminuer pour cela de fréquence.

La peste et le choléra présentent, dans les régions de leur endémicité, des cariations absolument comparables à celles des maladies infectieuses endémiques dans nos contrées. Presque partout — et malgré la guerre et ses conséquences sociales — les maladies infectieuses continuent une courbe décroissante commencée bien avant la guerre. Elle est particulièrement nette pour la scarlatine et la diphtérie. Elle nous a valu la disparition de la fièvre jaune, de la peste, du choléra, de la rage et du scorbut dans nos régions, grâce à l'efficacité des mesures administratives d'hygiène.

Il faut peut-être excepter de ce mouvement, au moins pour le moment, le paludisme qui a atteint en 1924-1925 un des chiffres les plus élevés (4.000.000 de cas), auquel ont principalement participé la Russie, l'Ukraine et l'Italie. Enfin les maladies infectieuses du

névraxe (méningite cérébro-spinale, encéphalite épidémique, poliomyélite), loin d'accuser une diminution, montrent au contraire, dans beaucoup d'endroits, de petites poussées d'accroissement (Amérique, Angleterre, Scandinavie) et de nombreuses variations cliniques de leur formes morbides.

La fièvre typhoïde n'a, par contre, pas fait exception à ce mouvement général de décroissance. Cependant elle a connu, dans ces dernières années, depuis 1920, des poussées locales d'une intensité aussi inattendue que meurtrière et qui ont été surtout sensibles en Allemagne, au point que Staub a pu établir, dès 1922, une augmentation de 30 pour 100 du chiffre total des typhoïdes déclarées par les médecins.

Mais Gottstein a fait remarquer que, malgré leur caractère alarmant, ces poussées épidémiques récentes n'ont pas influencé, d'une façon appréciable, la courbe descendante de la fièvre typhoïde dans les derniers cinquante ans. La confrontation des statistiques locales nous fournit encore d'autres détails intéressants. Ceux-ci ressortent également du tableau de la fièvre typhoïde en Alsace, de 1919 à 1926, tel que nous avons pu l'établir, grâce à l'extrême obligeance du Service d'Hygiène régional, et, en particulier, du professeur Borrel.

On y constate qu'il y a des régions à morbidité élevée (Strasbourg-Ville, Strasbourg-Campagne, Saverne, Mulhouse) ; moyenne (Haguenau, Colmar, Ribeauvillé, Guebwiller) ou basse (Altkirch, Thann, Sélestat, Wissembourg). Ces régions gardent, dans la décroissance générale plus ou moins accentuée de la fièvre typhoïde, à peu près la même participation proportionnelle au chiffre d'ensemble, c'est-à-dire qu'elles conservent leur « importance endémique » respective. Les facteurs amenant les petites épidémies locales ne sont donc que des causes de second ordre à côté des causes d'ordre supérieur qui font varier entre elles les différentes contrées ou régions d'un pays à endémies typhiques. Si, par conséquent, les mesures prophylactiques générales basées sur les enseignements de la bactériologie ont fait décroître progressivement, et d'une façon continue, la fréquence et même la gravité de la plupart des maladies infectieuses, des causes épidémiologiques ou endémiologiques existent encore, qui empêchent leur disparition complète. Certains faits permettent de supposer que ces causes épidémiologiques « élémentaires » se rapprochent, dans leur essence, des causes élémentaires de la nosologie générale d'une contrée, région ou pays.

LEURS CAUSES

D'abord il s'agit d'établir ce qu'il faut entendre sous le terme générique de maladie. Pendant longtemps, et notamment sous l'influence d'un point de vue anatomique trop exclusif, on envisageait la maladie comme une entité morbide fixe, à caractères cliniques quasi immuables et dont la diversité d'aspect en clinique trouvait son expression dans de multiples « formes cliniques ». Bard a consacré à ce sujet des considérations pleines d'intérêt.

Si l'on tend cependant à envisager la maladie maintenant plutôt comme la « réaction de l'ensemble complexe de l'organisme à différentes influences infectieuses ; toxiques, traumatiques ou autres » (Clifford Albutt) ou comme la « succession des perturbations produites par tout facteur qui trouble les fonctions normales de l'organisme dans sa totalité ou dans une de ses parties », on introduit dans la conception du terme un caractère de mobilité, d'adaptibilité, de physiopathologie, qui nous met plus immédiatement à la portée des aspects si variables d'un même processus nosologique chez différents sujets. Dans chaque cas particulier la réaction morbide dépend de l'état de l'hôte ou du terrain et de celui du germe ou de la graine. Chacun de ces facteurs peut se modifier indépendamment l'un de l'autre ou au contraire ils peuvent le faire simultanément.

Une race virulente de germes qui attaque un groupe humain à résistance faible ou affaiblie amène une épidémie foudroyante comme par exemple celles qui ont décimé les débris de la malheureuse armée serbe après sa retraite à travers l'Albanie. Une race atténuée de germes atteignant un groupe humain résistant ne produira qu'une maladie bénigne ou presque nulle et peut même provoquer tout simplement l'immunité comme l'indique la réaction de nombreux sujets aux toxines diphtérique, scarlatineuse ou tuberculinique. Certaines circonstances enfin peuvent rendre pathogènes des saprophytes habituels, et morbides des facteurs d'ordinaire inoffensifs.

Modifications du terrain responsables des variations des maladies

Un grand nombre d'éléments dépendant des habitudes de vie et d'alimentation, de la race, de l'hygiène, d'événements fortuits peut amener un état de réceptivité moindre ou supérieur de l'homme vis-à-vis de facteurs morbides.

Seule déjà l'exposition constante à une infection peut amener un degré d'immunité plus ou moins marqué vis-à-vis de celle-ci. On voit toujours dans un milieu épidémique des sujets, médecins, infirmières ou autres, rester préservés de la maladie. On peut observer que les animaux de laboratoire ayant survécu à une épidémie sont devenus plus résistants. Les épreuves de Schick et de Dick faites — surtout en Amérique — sur une échelle de plus en plus grande dans les Facultés, collèges, écoles et pensionnats font nettement ressortir une augmentation progressive de l'immunité vis-à-vis de la diphtérie et de la scarlatine. Les recherches de de Ridder et de bien d'autres auteurs font supposer que cette immunité s'acquiert activement, c'est-à-dire par l'acquisition de la maladie, à un degré très atténué, et par une guérison avec immunité consécutive. La fréquence des tests positifs et la rareté comparative des maladies cliniquement apparentes permet de penser à une sorte de vaccination subliminaire spontanée qui met le sujet à l'abri d'infections ultérieures au même titre qu'une vraie maladie. C'est par le même mécanisme que les indigènes de certaines contrées parviennent probablement à une immunité, plus ou moins forte, vis-à-vis d'af-

fections endémiques comme le paludisme, la fièvre jaune, la peste et peut-être même le choléra.

Inversement on peut observer des épidémies aussi brusques qu'étendues dans les régions qui sont longtemps restées préservées de certaines affections. La fréquence de l'atteinte des Européens débarquant nouvellement dans des régions à nosologie différente de leur patrie prouve que toutes les races en sont au même point et qu'il s'agit bien plus d'une question de milieu que d'une question de couleur.

La race exerce cependant de toute évidence une influence importante sur la tendance à l'atteinte par certaines affections. Draper considère que l'association de maladies déterminées avec des types anthropométriques déterminés est aussi nette que les caractéristiques anthropométriques elles-mêmes de ces races. Il y aurait dans ces cas de véritables tendances pathologiques d'origine physiologique. On touche du doigt ici le problème des constitutions et des diathèses qui singularisent certains individus dans un ensemble qui en reste plus ou moins exempt ; ce ne sont peut-être que les derniers vestiges, comme l'aspect et la teinte des cheveux, la couleur des yeux, la conformation du crâne, etc..., d'un métissage ancestral dont le souvenir s'est effacé. Il est bien connu que les juifs sont particulièrement sujets à certains troubles du métabolisme, comme le diabète, l'obésité l'artériosclérose. Certains états morbides leur sont tellement partilculiers, qu'ils ne s'observent presque que dans les agglomérations restées très longtemps à l'abri de tout mélange de race. Ce sont notamment la thrombo-angéite oblitérante, la pentosurie, la lipodystrophie, l'idiotie familiale amaurotique et la maladie de Niemann. La sensibilité des Anglo-Saxons aux infections streptococciques, des Scandinaves aux agents érythrophtoiques engendrant les états anémiques graves pourrait être citée dans le même ordre d'idées. Il serait intéressant d'étudier dans les contrées où le métissage est fréquent (Amériques, Sibérie, Indes) l'influence du mélange des races sur la nosologie des descendants.

L'alimentation joue un rôle des plus importants dans l'apparition tant aiguë que chronique d'un très grand nombre de maladies. Si le scorbut a été plutôt rare dans les terribles famines de l'après-guerre en Russie, accompagnées de si nombreux cas de nécrophagie et d'antrophagie, c'est que les habitants étaient souvent réduits à manger des herbes et des mousses (Gantt), contenant suffisamment de vitamines, C ou antoscorbutiques. Par contre, là comme en Allemagne et en Autriche, les ostéopathies (rachitisme, ostéomalacie) de la faim, la kératomalacie, la cécité augmentèrent beaucoup. On a constaté de véritables épidémies de cachexie de la faim avec ou sans œdème et le war-œdema des guerres napoléoniennes, du siège de Paris, des camps de concentration des Boers reparut sur une échelle formidable en Allemagne dans la population pauvre des grandes villes et surtout dans les camps de prisonniers russes et roumains misérablement nourris de soupes aux betteraves.

On a signalé, en Allemagne, surtout, à la fin de la guerre et dans les années suivantes, une augmentation notable de l'atrophie jaune

aiguë et d'ictère plus ou moins graves. Il n'a pas été possible d'en trouver la cause et il ne semble pas qu'une infection quelconque puisse être incriminée. La carence alimentaire ne semble pas non plus pouvoir en être rendue responsable, comme l'ont prétendu certains auteurs allemands ; parcequ'en Russie où cette carence était beaucoup plus grave et dans certaines contrées de l'Autriche où elle existait également, on n'a pas constaté d'augmentation de cas d'atrophies jaunes aiguës. Il nous paraît plus logique d'incriminer l'inondation du pays avec d'innombrables « Ersatz » et « trompe-la-faim » chimiques aussi toxiques que peu nourrisants, mais très en vogue en Allemagne et dont le foie devait, le premier, ressentir les effets nocifs.

Si le déficit alimentaire général a modifié les caractères ou augmenté la fréquence de certaines maladies parmi lesquelles il convient encore de citer le myoedème, il a d'autre part atténué la gravité ou modifié la fréquence d'autres affections. Les auteurs allemands s'accordent tous à noter une diminution de la goutte, de l'obésité, de l'artériosclérose, de la cholélithiase, de l'appendicite et de la pancréatite aiguë (Wilms), (pour la Russie de 4,7 en 1914, à 0,8 en 1919 pour 100 malades), quelques formes de constipation habituelle et une disparition presque complète du syndrome d'hyperthyroïdie. Avec le retour de la prospérité économique et d'une alimentation normale, ces maladies commencent à reparaître. Le diabète léger et moyen, en forte régression de 1918 à 1920, devient de nouveau si fréquent, que son augmentation a fait l'objet de discussions récentes dans une société médicale de Berlin.

L'alcoolisme semble avoir diminué pendant et après la guerre dans certaines classes de la population, augmenté par contre et dans une proportion au moins aussi notable chez les femmes. Aussi observe-t-on actuellement presque partout une augmentation des affections hépatiques chroniques chez la femme avec des aspects cliniques souvent très différents des cirrhoses classiquement décrites et des particularités d'évolution que nous ne ferons que rappeler ici (Fiessinger et Wolf). Peut-être sont-ce également des causes alimentaires qui sont à l'origine de l'extrême diminution de la maladie de Hanot.

Il y a une affection nouvelle que nous vaut le port de plus en plus généralisé de bas fins en soie naturelle ou artificielle. Cette maladie est caractérisée par une cyanose des jambes avec épaississement compact des tissus, qui sont froids au toucher, et avec une sensation de froid, de lourdeur, de paresthésie des malades. Celles-ci sont des jeunes filles entre 14 et 20 ans. Les troubles augmentent en hiver, diminuent en été et sont soulagés par le repos au lit ou la chaleur locale. Ils sont surtout fréquents chez les jeunes filles à troubles généraux de la régulation des capillaires et à troubles menstruels.

En ce qui concerne l'augmentation du cancer et des morts par affections cardio-rénales, relevée surtout dans des statistiques anglaises et américaines, elle est bien moins due à une augmentation réelle qu'à une modification des rapports proportionnels entre les différentes causes de mort par suite de la prolongation générale de la vie, dans la plupart des pays civilisés. Arnould a encore insisté très récemment sur cette question importante.

L'augmentation indiscutable des endocardites évolutives subaiguës ou chroniques, des anémies graves ou pernicieuses, peut-être aussi de quelques états leucémiques atypiques, peut faire penser à une corrélation avec la fréquence plus grande d'infection en foyers, dentaires, amygdaliennes, intestinales, etc. Celles-ci seraient dues à une diminution plus ou moins importante de la résistance locale permettant à des germes habituellement saprophytes — notamment des races de streptocoques — de devenir pathogènes. L'augmentation particulièrement frappante des endocardites infectieuses graves chez les anciens combattants, sur laquelle les auteurs anglais et allemands ont insisté indépendamment les uns des autres, semble indiquer en effet que l'hypothèse de la diminution de la résistance n'est pas sans fond. Peut-être en est-il de même pour les maladies des tranchées, néphrite des tranchées et la fièvre des tranchées, qui avait été étudiée soigneusement déjà dans la guerre de Sécession. Mais le rôle d'agents intermédiaires dans la transmission de ces maladies, de même que pour la spirochétose ictérohémorragique, n'étant qu'imparfaitement élucidé, la question reste en suspens.

Modification des germes responsables des variations des maladies

Les mutations et les variations apparaissent beaucoup plus vite et plus facilement chez les protistes que chez les métazoaires, on peut même les obtenir au laboratoire par des méthodes de culture bien conduites. La sérologie avec ses différentes méthodes de lyse ou de précipitation (M. Nicolle) a bien montré la complexité de toute cette question. Pasteur déjà avait obtenu des modifications d'aspect et de virulence du charbon, par un changement du milieu de culture ou par la chaleur à 40°. Rolleston cite l'exemple du bacille paratyphique B et du bacille entéritique de Gärtner (bacille Aertrycke). Identiques du point de vue morphologique et de la culture, ils diffèrent très peu par leurs réactions sérologiques et, cependant, l'un cause une affection du type de la fièvre typhoïde, l'autre du groupe des intoxications alimentaires aiguës. Dans le groupe des salmonelloses, étudié surtout depuis la fin de la guerre, on rencontre de même des écarts de variations biologiques moins grands pour des syndromes cliniques souvent très différents.

Les différents germes d'un même groupe (typhoïde, paratyphoïde, dysenterie, pneumococcie, méningococcie, streptococcie), peuvent être plus ou moins pathogènes et donner des affections à détermination clinique très différente. Des circonstances encore absolument inconnues amènent dans le même groupe la prédominance d'un type de germe ou même d'une race sur les autres. Dopter a bien montré qu'en Europe, avant la guerre, c'était le méningocoque du type A qui était prédominant, après la guerre le type B. Netter attribue à ce type l'allure si souvent septicémique, les arthrites, les iridocyclites, les rash de la méningococcie actuelle. On sait qu'elle est bien plus rebelle au traitement sérique que la méningite cérébo-spinale d'avant la guerre. Pareilles modifications dans l'aspect clinique et la fréquence s'observent dans les infections actuelles par pneumocoques, par

bacilles typhiques et même bacilles coli. Elles sont probablement aussi dues à des types bacillaires évolués et ayant subi des mutations. Il est possible que cette évolution amène en s'accentuant des types cliniques de plus en plus tranchés et la dissociation de nouveaux syndromes comme furent dissociés les paratyphoïdes de la typhoïde.

Dans une étude de la question, en 1918, Adami attribue l'apparition de maladies nouvelles à des modifications d'adaptation des microbes. La transformation, au début du XIXe siècle, du bacille diphtéroïde bénin vers le dangereux bacille diphtérique en serait un exemple. La diphtérie est, en effet, tellement nette, d'après cet auteur, qu'il serait difficile d'admettre qu'aucun médecin n'en ait été frappé avant l'admirable description de Bretonneau, en 1821.

Mais il est un autre mode d'évolution qui peut amener des modifications dans l'action pathogène des germes. Ce sont les associations microbiennes et les infections secondaires Cette question a été surtout mise à l'ordre du jour par les complications terribles de la pandémie grippale de 1918-1919.

Les bronch-opneumonies et pneumonies foudroyantes, qui, en 1918, terrassaient les malades en deux jours sans aucun prodrome clinique appréciable, permettent de supposer que le pneumocoque et surtout le streptocoque, exaltés par le contact avec l'agent grippal, avaient acquis un degré de virulence énorme. Friedmann, qui défend cette opinion, cite à l'appui le fait suivant observé par des autres américains. Dans un camp de manœuvres, occupé surtout par des fermiers, on vit surgir une épidémie de rougeole compliquée de pneumonies streptococciques extrêmement graves. Ces pneumonies meurtrières se propagèrent ensuite seules sur d'autres corps de troupes qui n'avaient à aucun moment été contaminés par la rougeole. D'après ce même auteur la plus grande fréquence des endocardites malignes depuis la guerre s'expliquerait par le même fait d'une «exaltation de germes»; elle représente le «dernier roulement de tonnerre du cyclone épidémique» de la grippe.

La plupart des cliniciens français ont insisté sur la très grande importance des infections associées Rolleston suppose même qu'un certain nombre des variations de la morbidité observées depuis le début du dernier siècle s'explique tout simplement par l'action périodique des différentes pandémies grippales (1848, 1889, etc) sur la virulence des germes régnants à ces époques. Des questions du même ordre ont été discutées en mars 1927 par la Société médicale des Hôpitaux de Paris.

Ce fait n'est d'ailleurs pas unique. Il a été observé à plusieurs reprises des poussées épidémiques de gastro-entérite banale, de fièvre «intestinale hydrique», d'entérocolites à type clinique peu net et à germe resté indéterminé, qui précédaient de quatre ou six semaines, et même plus, l'apparition d'épidémies de fièvre typhoïde, ou paratyphoïde. Ce phénomène a été signalé à l'occasion de plusieurs épidémies en Allemagne, en 1925 et 1926.

Modification simultanées du terrain et de la graine

Ce sont avant tout des facteurs cosmiques d'ordre varié. L'influence saisonnière est évidente dans un très grand nombre de maladies infectieuses ou de la nutrition. Moro a montré l'importance du « printemps biologique » qui amène un léger déplacement des réactions humorales vers le côté alcalin et crée ainsi une prédisposition aux affections convulsivantes ou à crises (tétanie, asthme). Woringer a insisté sur l'influence du soleil dans l'action immunisante de la peau (dermophylaxie), à laquelle il attribue un rôle important dans la défense contre beaucoup de maladies infectieuses et la plupart des maladies exanthématiques. Pettenkoffer et Wolter ont essayé de prouver le rôle du niveau de l'eau de fond dans la fréquence des maladies infectieuses et surtout de la fièvre typhoïde et ont établi des corrélations entre les conditions météorologiques et hygrométriques et l'importance des épidémies. Storm Van Leeuwen a mis en évidence des « allergènes climatiques » plus ou moins facilement inhalables suivant le climat, la saison et la température ambiante et produisant des états de prédisposition à toute une série de manifestations anaphylactiques. Enfin Sardou et Faure, en étudiant l'influence du passage de taches solaires au méridien central, ont constaté qu'il peut déterminer des accidents graves au cours d'états morbides chroniques.

Bien d'autres points mériteraient d'ailleurs d'être pris en considération, notamment l'action du traitement sur la fréquence et l'évolution des malades. Les intéressantes recherches d'épidémiologie expérimentale faites par Topley en Angleterre, par Flexner et Webster aux Etats-Unis et par Neufeld en Allemagne mettent en relief une série de facteurs accessoires encore mal connus, qui ne tiennent ni au germe, ni à l'hôte et jouent cependant dans la genèse et l'importance des épidémies, dans les variations des aspects et de la fréquence des maladies, le rôle le plus important.

Bien des causes plus ou moins nettes interviennent, on le voit, pour conditionner la réaction du terrain vis-à-vis de l'agent morbide et leurs « interactions » réciproques. Leur nombre, leur complexité, leur variété expliquent l'importance des variations de la morbidité que nous avions étudiées dans un premier article. Elles montrent aussi que la bactériologie ne suffit pas à la lutte contre les maladies infectieuses et que nos mesures préventives doivent s'inspirer de principes plus généraux. Partout, là où nous sommes maîtres des voies d'infection ou d'intoxication, nous pouvons arriver à réduire considérablement, sinon à supprimer les cas de maladies. Partout ailleurs des mesures plus directes, plus individuelles : séro- ou vaccinprohylaxie pour certaines maladies contagieuses, prévention alimentaire, vestimentaire, d'habitation, d'éclairage pour d'autres cas, sont nécessaires afin de tirer des renseignements de la nosologie le maximum de profit pour l'hygiène générale et l'état sanitaire du pays.

IMPORTANCE DE L'ÉVOLUTION DE LA MÉDECINE SOCIALE POUR L'AVENIR DE LA MÉDECINE SCIENTIFIQUE

LES CONSÉQUENCES MÉDICALES DU FONCTIONNEMENT DE LA LOI ALLEMANDE DES ASSURANCES SOCIALES

C'est au cours d'un séjour d'études à Fribourg auprès du Professeur Eppinger — actuellement titulaire de la 1re Clinique Médicale à Vienne — que nous avons pu nous rendre compte des entraves que porte au travail scientifique des Cliniques Universitaires, le fonctionnement des assurances sociales en Allemagne. Dans les conversations qui séparaient les séances de travail consacrées à la pathologie hépatique nous avons recueilli les opinions du Prof. Eppinger à ce sujet.

Avec le Prof. Merklen nous avons présenté à l'Académie de Médecine un exposé très complet de la situation médicale créée en Allemagne et telle que nous l'avait décrite le Prof. Eppinger (qui a lu et approuvé entièrement notre manuscrit avant sa publication.)

La Presse Médicale a reproduit intégralement cet article, considérant que « *les paroles du confrère allemand sont à méditer d'une façon très sérieuse par tous ceux qui ont charge de l'enseignement médical ou qui plus simplement s'intéressent à l'avenir de notre art.* »

Lors de son application, la loi allemande des Assurances sociales a été fort bien accueillie. Elle garantissait une grande partie de la population contre l'incapacité de travail ; elle offrait aux médecins des revenus déterminés et assurés ; elle édictait un ensemble de mesures destinées à faciliter la vie économique des classes moins élevées. Cet âge d'or a duré cinq à dix ans ; c'était, remarquons-le, à une époque où l'industrie n'avait pas encore atteint son essor actuel et où une aisance générale relative mettait le pays dans une situation des plus satisfaisantes.

Les choses devaient bientôt changer : les abus dont se rendaient coupables assurés et dirigeants des Caisses, les modifications progressives de la mentalité médicale au regard des questions honoraires et prescriptions pharmaceutiques suscitèrent nombre de difficultés matérielles et morales. Elles eurent pour effet de pousser les Caisses à veiller de plus en plus farouchement sur le patrimoine qu'elles avaient fort vite accumulé. Fonctionnaires aussi indépendants qu'irresponsables hors de leurs administrations, placés à la tête d'organisations dépendant de la société et responsables devant elle, les dirigeants des Caisses adoptèrent peu à peu une mentalité de banquier et gérèrent les deniers dont ils avaient la charge dans un esprit d'épargne et de rendement. Dans ces conditions, le conflit ne tarda pas à éclater, âpre et impitoyable, entre les directeurs des Caisses, détenteurs de fonds importants, et les médecins qu'on avait peu à peu amenés à se comporter en modestes fonctionnaires. Il atteignit son acmé en 1905, apparaissant comme l'une des formes les plus pénibles et les plus lamentables de la lutte entre le capital

et le travail. Le capital, soi-disant représentant de la collectivité, se montrait intransigeant, solidement uni dans ses divers éléments vis-à-vis du travail réduit à une minorité, intéressante peut-être par son rôle social, mais peu intéressante par sa situation économique, affaiblie au surplus par ces dissensions et ces intrigues dont les classes intellectuelles semblent posséder le privilège. Les médecins n'échappèrent pas à la défaite qui ne fut ni immédiate ni éclatante, mais qui devait s'affirmer et se développer à la longue.

Nous assistons aujourd'hui à ses conséquences éloignées, aggravées encore par la fâcheuse situation économique où la guerre à plongé l'Allemagne. Persévérant dans dans sa voie en toute indépendance, avec une impitoyable rigueur, le groupement des directeurs de Caisses, après s'être essayé à la fondation de petits services d'examens de crachats et d'urines, services de radiologie, etc., puis de centres de diagnostic, en est arrivé à construire des maisons de cure et des sanatoriums. Bien plus, il crée aujourd'hui dans toutes les grandes villes des maisons de santé destinées tant au diagnostic qu'au traitement. A leur tête sont placés des hommes compétents, jeunes médecins, *privat docent,* professeurs extraordinaires, auxquels sont consenties de larges prérogatives à la seule condition qu'ils demeurent à la disposition des directeurs des Caisses. Ils ont auprès d'eux des assistants, des aides-assistants stagiaires. On voit, somme toute, se dresser l'édification de toute une clinique, qui emprunte points par points l'organisation hiérarchisée d'une clinique universitaire.

Ce n'est pas encore tout. Le groupement des directeurs des Caisses, partant de cette idée qu'il doit s'efforcer de rendre le plus tôt possible à leurs occupations les hospitalisés et, pour ainsi dire, les récupérer, porte tous ses soins sur le contrôle de la capacité de travail. Aussi exige-t-il des dirigeants médicaux et des assistants une formation spéciale et des stages préliminaires. De là à instituer des cours de « médecine de Caisse », il n'y a qu'une pas, qui a été souvent franchi et qu'on a même voulu faire emboîter, il y a quelques années, aux médecins alsaciens.

L'aboutissement voulu et calculé de cet immense mouvement n'est autre que la fondation de véritables hôpitaux-cliniques, de collèges ou Facultés libres dans le genre de celles qu'on voit en Amérique. Leur fréquentation serait obligatoire pour les jeunes étudiants se destinant à la profession de médecins de Caisse. La concurrence avec les Universités officielles ne tarderait pas à jouer en faveur des collèges des Assurances sociales, seuls capables de former des médecins auxquels serait assuré dès le début de leur installation un gagne-pain minimum.

Il est presque inutile d'insister sur les conséquences de la création de ce genre de Facultés. Le travail scientifique, premier but de toute Université, sera sacrifié à une préoccupation dominante, à l'exploitation du rendement de l'individu. Peu à peu, dira-t-on, le fond même de la nature humaine ou des autres facteurs d'ordre plus « idéal » pousseront l'esprit de curiosité à reprendre ses droits. Non. La direction des Caisses montera bonne garde, et dès maintenant

elle veille. Dès maintenant, en effet, dans les cliniques universitaires allemandes, un contrôle sévère s'exerce sur l'opportunité, la durée et les résultats de l'hospitalisation de chacun des assurés, sur le traitement et le prix de revient. Les Caisses ne se trouvent-elles pas d'accord avec les Cliniques, elles reprennent leurs malades pour les soumettre à l'examen d'un comité de contrôle médical ou d'un centre hospitalier des Assurances sociales. Les universitaires sont forcés d'accepter cette entrave à leur enseignement et à leurs recherches, de même que cette atteinte permanente à leur dignité professionnelle, car plus des trois quarts de leurs malades hospitalisés se recrutent parmi les assurés. Et encore cette clientèle s'effrite-t-elle de plus en plus : les dirigeants des Caisses, redoutant que leurs malades ne soient retenus pour des fins scientifiques, souvent mal conciliables à coup sûr avec le point de vue d'une stricte économie, s'emploient à les diriger soit dans des maisons de santé privées, simplement préoccupées de les guérir au plus vite, soit dans leurs propres hôpitaux.

L'activité du groupe des dirigeants des Caisses a eu pour résultat direct, on le voit, de provoquer un mouvement qui entrave l'essor médical scientifique ; par la fondation des « collèges universitaires pes Assurances sociales » elle arrivera même à l'arrêter.

Les Assurances ne se sont pas montrées moins pernicieuses pour la mentalité des médecins et du public allemand que pour les études médicales.

Le rôle des médecins de caisse, — en ne retenant que ceux capables de rester honnêtes et consciencieux, — ne saurait se comparer à celui des médecins traditionnels. Le médecin de caisse supprime d'emblée cet élément moral, précieux et indispensable entre médecin et malade, qui le lie l'un à l'autre en une sorte de communauté d'idées, de tendance et d'espérances, avec pour base l'effort tenté par le médecin et senti par le malade vers l'amélioration ou la guérison. En s'interposant entre eux, la Caisse déchire ce contrat tacite ; elle intercepte le courant ; elle coupe les fils ténus que tissent la compréhension du mal par le médecin et la confiance du malade envers lui. Le médecin de caisse n'a pas à pénétrer son malade au délà des limites qu'impose l'obtention d'une guérison aussi rapide que possible. Non seulement il néglige l'élément moral dont les Assurances n'ont que faire : mais, loin de s'aider d'un pareil facteur pour rétablir son patient, il doit le combattre pour peu qu'il le voie prendre dans l'esprit du sujet une place prépondérante. En outre ce médecin ne peut prêter assistance à son client que dans la mesure où l'autorisent le nombre limité de ses visites et la qualité des médicaments prévus par les Caisses. Ne voyons-nous pas interdire l'insuline, même chez les diabétiques acidosiques?

Là où il faudrait des rapports directs normaux entre le médecine et les malades, se dresse, avec son système de contrôle, un organisms irresponsable, la direction des Caisses. Remplacez le mot de medecin par celui de fonctionnaires, celui des caisses par celui d'Etat, et vous comprendrez que les Assurances sociales ont pour conséquence véri-

table la fonctionnarisation du médecin. Or, à l'heure actuelle, la transformation du médecin en fonctionnaire est un fait acquis et universellement accepté en Allemagne, de même que la transformation morale qui s'ensuit. C'en est fini de la conception de responsabilité, de la notion altruiste de devoir qui ont toujours servi d'assises à la médecine depuis qu'elle existe, c'est-à-dire depuis une époque bien antérieure au serment d'Hippocrate. Sur leurs ruines s'est échaffaudée une pusillanimité égoïste, suite de la tyrannie des malades de caisse, souvent plus exigeants que les malades privés, suite de la mainmise des caisses sur toutes les décisions thérapeutiques et sur certaines interventions utiles au diagnostic. Le médecin de caisse n'est plus qu'un fonctionnaire d'exécution, qu'un petit fonctionnaire avec tout ce que ce terme sous-entend de péjoratif au point de vue spécial, économique et matériel. Voilà exactement le tableau de la situation du médecin de caisse en Allemagne.

Cet abaissement de la position de médecin a-t-il éloigné les jeunes gens de la carrière médicale? Non. Indépendamment de l'engouement qui, dès avant la guerre et plus encore après elle, a poussé la jeunesse scolaire de tous les pays vers les carrières libérales, une brusque augmentation du nombre des étudiants en médecine a succédé à l'introduction des Assurances sociales en Allemagne ; elle s'est encore accrue jusqu'à ces dernières années. La cause essentielle en est la certitude d'un gagne-pain minimum immédiat, assuré au débutant par l'exercice de la médecine de caisse : de nombreux malades vont à lui, attirés par l'idée d'essayer d'un nouveau médecin ; une surenchère médicamenteuse, niconsciente et presque automatique, s'établit entre celui qui entre dans le métier et ceux qui l'y ont précédé, et le malade croit pouvoir en tirer bénéfice. Cependant en Allemagne les avertissements n'ont pas manqué. Après avoir affiché pendant plusieurs années des avis officieux sur les dangers de la pléthore médicale, le *Hartmannbund*, qui groupe à peu près tous les médecins et syndicats médicaux d'Allemagne, a fait prolonger le « temps de carence », stage médical durant lequel un médecin qui vient de s'établir n'a pas le droit de professer pour les Caisses. Pour le moment, il est de dix-huit mois à deux ans. Mais c'est à peine si cette mesure draconienne a réussi à diminuer la masse de ceux qui aspirent au gâteau des Assurances sociales.

Quant au problème des études médicales, ce que nous venons de dire explique qu'il ait atteint en Allemagne une acuité inconnue en France. Le grand nombre des étudiants a développé un esprit d'utilitarisme immédiat difficile à concevoir. Les études n'ont plus en général pour but d'acquérir l'ensemble des connaissances qui confère cette culture à tendance encyclopédique qu'on rencontre encore chez certains vieux médecins, intéressés, à côté de leurs occupations professionnelles, par la botanique, l'histoire, la musique ou les arts. Ellesse proposent d'emmagasiner les notions utiles, en principe juste celles nécessaires pour les examens. Aussi les professeurs et leur collaborateurs sont-ils étonnés et inquiets de voir combien s'est abaissé le niveau moyen du jeune médecin frais émoulu des Facultés. On a beaucoup discuté, dans les milieux médicaux universitaires

et syndicaux, sur les méthodes propres à enrayer la progression croissante des médecins : limitation des admissions à chaque Faculté, extension des programmes des examens et plus grande sévérité, restrictions des autorisations de renouveler les examens après échec, modifications de la forme des examens, création d'un examen par une commission mixte d'universitaires et de praticiens. Rien n'a encore été retenu, parce que rien n'a été jugé assez efficace ou assez aisé à mettre en œuvre. Les étudiants les mieux doués, capables d'aspirer au titre d'assistant ou de se consacrer à la recherche, envisagent les pertes matérielles dont ils sont victimes eu égard aux étudiants de moindre valeur ou d'esprit plus pratique, qui s'établissent dès la fin de leurs études. Les avantages moraux qu'ils seraient en droit d'escompter ne viennent qu'en seconde ligne ; et, de l'aveu même des professeurs, ils n'acceptent plus de fonctions dans les cliniques ou instituts scientifiques si leurs patrons ne s'engagent pas moralement à reconnaître leurs efforts en les nommant au bout d'un certain temps *privat docent*, titre conféré par un vote de la Faculté, sur la proposition du titulaire de la chaire, et ratifié par le ministre. Ils désirent ce titre afin d'obtenir grâce à lui la direction d'un des nombreux hôpitaux de caisse ou municipaux qui se créent tous les ans en Allemagne.

La fonctionnarisation des médecins a donc engendré l'utilitarisme des étudiants ; il faut ajouter que la situation économique générale de l'Allemagne s'associe au système des Assurances sociales pour développer cet utilitarisme.

Le public allemand a fortement subi l'influence des Assurances sociales, même celui qui n'a pas à faire partie des caisses. L'estime, le respect, la considération vis-à-vis du médecin, qui se rencontrent heureusement encore assez souvent en France, sont devenus lettre morte en Allemagne. Il s'y s'est substitué une méfiance ou une indifférence, allant maintes fois jusqu'au dédain et au mépris ; le rôle du médecin a fini de la sorte par ne plus être compris, non plus que les difficultés où se débat la profession. On en peut donner pour preuves l'attitude des particuliers et le ton des articles de divers publicistes. Les malades ont moins recours aux soins médicaux qu'auparavant ; les consultations des charlatans et des guérisseurs (*Kurpfuscher*) sont de plus en plus suivies. L'hospitalisation est-elle nécessaire, les malades y mettent toute sortes de conditions ; refus de certaines médications, de certains examens, oppositions sans cesse plus fréquentes aux permis d'autopsie formulées par l'entourage du patient dès l'arrivée à l'hôpital. Impuissants à remédier à cet état de choses, les Universités et les médecins-chefs d'hôpitaux l'attribuent avant tout à une éducation viciée du public par les Caisses.

Les Assurances sociales allemandes ont donc avili et asservi les médecins ; elles ont abaissé la pratique de l'exercice de la médecine ; elles ont diminué le niveau moyen des études et engendré la pléthore, avec pour aboutissant le prolétariat médical ; elles commencent à mettre en danger l'enseignement et le travail de recherches des Cliniques universitaires.

———

TABLE DES MATIÈRES